UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1968 — N°

La RESISTANCE ACQUISE DU BACILLE TUBERCULEUX AUX DROGUES ANTIBACILLAIRES DANS LA RÉGION D'ALGER DE 1963 à 1967

THESE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 13 Juillet 1968

par

Mohamed El Mostefa BOULAHBAL

Né le 22 Mars 1936 à Aïn Beida

Interne des Hôpitaux d'Alger

Membres du Jury :

Mme A. BENALLEGUE, Professeur de Clinique Médicale Infantile	Président	
MM. P. CHAULET, Maître de Conférence Agrégé (Pneumo-Phtisiologie)	Juges	
J. GROSSET, Maître de Conférence Agrégé (Bactériologie)		
D. LARBAOUI, Maître de Conférence Agrégé (Pneumo-Phtisiologie)		

La RESISTANCE ACQUISE DU BACILLE TUBERCULEUX AUX DROGUES ANTIBACILLAIRES DANS LA RÉGION D'ALGER DE 1963 à 1967

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le

Mohamed El Mostefa BOULAHBAL

Membres du jury :

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1968 — N°

La RESISTANCE ACQUISE DU BACILLE TUBERCULEUX AUX DROGUES ANTIBACILLAIRES DANS LA RÉGION D'ALGER DE 1963 à 1967

THESE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 13 Juillet 1968

par

Mohamed El Mostefa BOULAHBAL

Né le 22 Mars 1936 à Aïn Beida

Interne des Hôpitaux d'Alger

Membres du Jury :

Mme	A. BENALLEGUE, Professeur de Clinique Médicale Infantile	Président
MM.	P. CHAULET, Maître de Conférence Agrégé (Pneumo-Phtisiologie)	Juges
	J. GROSSET, Maître de Conférence Agrégé (Bactériologie)	
	D. LARBAOUI, Maître de Conférence Agrégé (Pneumo-Phtisiologie)	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536513_0022

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

A notre Président de thèse,

Madame le Professeur A. BENALLEGUE.

Vous nous avez accueilli dans votre service et fait le grand honneur de présider cette thèse.

Nous vous en sommes reconnaissant.

A nos Juges.

Monsieur le Professeur Agrégé P. CHAULET

Cette thèse vous doit beaucoup.
Vous nous en avez inspiré le sujet,
vous avez contribué à son élaboration.
Nous vous en remercions.

Monsieur le Professeur Agrégé J. GROSSET

Vous nous avez ouvert les portes
de votre laboratoire à l'Institut
Pasteur d'Algérie et fourni un
instrument de travail sans égal.
Vos conseils nous furent d'un
grand secours.
Nous vous en remercions.

Monsieur le Professeur Agrégé D. LARBAOUI

Vous avez participé à
l'élaboration de ce travail et
accepté avec beaucoup d'amabilité
de nous juger.
Nous vous en remercions.

A nos Conférenciers d'externat et d'internat.

Monsieur le Professeur Agrégé G. ILLOUL

Monsieur le Professeur Agrégé P. CHAULET

Monsieur le Professeur Agrégé M. MARTINI

Nous leur devons notre formation médicale.
Nous espérons appliquer toujours les préceptes qu'ils nous ont enseignés.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine d'Alger

A mes Maîtres des hôpitaux

A Monsieur le DIRECTEUR de l'Institut Pasteur d'Algérie

A mes beaux-parents

A mes parents

A tous mes amis

A ma femme et ma fille

Je dédie cette thèse.

INTRODUCTION

En matière de tuberculose, l'Algérie se trouve parmi les pays les moins favorisés. La situation épidémiologique, c'est-à-dire schématiquement le nombre de bacilles tuberculeux en circulation, est telle que l'index tuberculinique, dans certains quartiers de la ville d'Alger, atteint 40.6 % à dix ans et 22.3 % à 5 ans.(25). Ces chiffres élevés témoignent de la densité infectante.

Deux faits sont à l'origine de cette situation : d'une part, la mauvaise organisation de la lutte antituberculeuse qui laisse un nombre important de tuberculeux contaminer leur entourage, d'autre part la très forte densité de la population à Alger.

La mauvaise organisation de la lutte antituberculeuse intervient d'abord par le dépistage tardif des tuberculeux, ensuite par la mauvaise qualité des traitements appliqués. Mal traités, les malades sélectionnent des bacilles résistants aux antibiotiques : c'est la résistance acquise. L'apparition de celle-ci a de graves conséquences tant pour le malade dont la guérison est sans cesse retardée, que pour son entourage. En effet, les bacilles résistants, infectant des sujets neufs, déterminent chez eux une tuberculose à bacilles résistants d'emblée : c'est la résistance primaire. Fille de la résistance acquise, la résistance primaire témoigne, comme elle, du mauvais rendement de la lutte antituberculeuse ; leur effet commun est l'aggravation de la situation épidémiologique.

Le deuxième facteur est représenté par la très forte densité de la population algéroise. Lors du recensement de 1966, le Grand Alger abritait 963 000 habitants dont 54 % étaient âgés de moins de vingt ans et 20 % de moins de trois ans. D'autre part, cette population était concentrée dans les quartiers les plus pauvres où la densité atteignait 430 habitants à l'hectare.

En fait, plus importants que cette densité élevée sont le mode de vie et la structure familiale qui favorisent éminemment le contact interhumain.

Le but de notre thèse est d'évaluer l'importance de la résistance acquise à Alger. Nous tenterons ensuite de préciser ses " modalités d'intervention " dans la situation épidémiologique actuelle pour exposer enfin notre attitude pratique devant un malade déjà traité.

—o—

HISTORIQUE

Connue depuis longtemps, la résistance des bactéries aux antibiotiques n'a pas toujours été conçue de la même manière. Avant de rappeler les principales étapes de notre connaissance de la résistance du bacille tuberculeux, il importe de préciser un certain nombre de définitions.

Le bacille tuberculeux, Mycobacterium tuberculosis ou Mycobacterium bovis, représente le bacille tuberculeux humain et le bacille tuberculeux bovin, pathogènes l'un et l'autre pour l'espèce humaine et responsables tous deux de la tuberculose commune. Toutefois, dans la quasi-totalité des cas, c'est Mycobactérium tuberculosis, bacille tuberculeux humain, qui est responsable de la tuberculose humaine.

Une souche bacillaire est représentée par l'ensemble des bacilles tuberculeux émis dans un crachat, par exemple, et par l'ensemble des colonies, en culture.

Un bacille tuberculeux est dit sensible lorsque sa croissance est inhibée par un antibiotique spécifique additionné au milieu de culture. Il est dit résistant quand il pousse en présence de cet antibiotique.

Une souche est dite sensible lorsqu'elle est constituée en grande majorité - mais non en totalité - de bacilles sensibles. En effet, il existe dans toute souche de bacilles tuberculeux, des éléments congénitalement anormaux appelés mutants. Leur comportement diffère fondamentalement de celui des

bacilles qui leur ont donné naissance : ils résistent par exemple, à un antibiotique auquel le reste de la souche est sensible. Ce sont les mutants résistants, au nombre de 1 pour 1 000 000 pour les antibiotiques majeurs et de 1 pour 1 000 pour les antibiotiques mineurs. Tous les mutants résistants ne résistent pas également à un même antibiotique : certains résistent à une concentration élevée, d'autres seulement à une concentration faible.

On entend par concentration minima inhibitrice (CMI) la concentration d'antibiotique la plus faible qui inhibe la croissance de tous les bacilles sensibles. C'est à cette concentration que l'on mesure la proportion dans une souche, de mutants résistants. Lorsque cette proportion est notablement augmentée, de cent fois par exemple, la souche est dite résistante.

La résistance des germes n'était pas ainsi conçue à l'origine. Si, dès 1887, un chercheur parisien, KOSSIAKOFF, parle de " la propriété que possèdent les microbes de s'accomoder aux milieux antiseptiques ... permettant à leurs descendants de supporter des doses d'antiseptiques plus considérables ", il faut attendre encore vingt ans pour voir cette notion nouvelle franchir les portes du laboratoire. On le doit à EHRLICH qui en soupçonne le mécanisme et les implications thérapeutiques.

La confirmation clinique et expérimentale en sera apportée lors de l'avènement des sulfamides puis des antibiotiques, tant il est vrai que seuls les

agents antimicrobiens efficaces peuvent induire la résistance.

Dans ces conditions, la résistance acquise du bacille tuberculeux ne peut être que de connaissance récente et, de fait, elle date de la découverte de la streptomycine.

Les premiers cas de résistance à la streptomycine sont rapportés en 1945 par HINSHAW et FELDMANN. (22). En 1946, YOUMANS, WILLISTON, FELDMANN et HINSHAW en démontrent l'apparition sinon le mécanisme. (37).

Depuis cette date, la résistance acquise du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires a inspiré une multitude de travaux. Tous, sans exception, ont montré qu'elle était en relation avec la mauvaise organisation de la lutte antituberculeuse et qu'elle posait de graves problèmes thérapeutiques et épidémiologiques. Sans entrer dans le détail de ces travaux, rappelons simplement les chiffres cités par les participants au Colloque de l'Union Internationale contre la Tuberculose tenu à Paris en 1960 et " consacré au traitement des tuberculeux pulmonaires présentant des bacilles résistants aux trois antibiotiques majeurs ": la résistance acquise est reconnue comme très fréquente. Son taux varie de 20 à 80 % selon les pays : il est en moyenne de 42 %. (33).

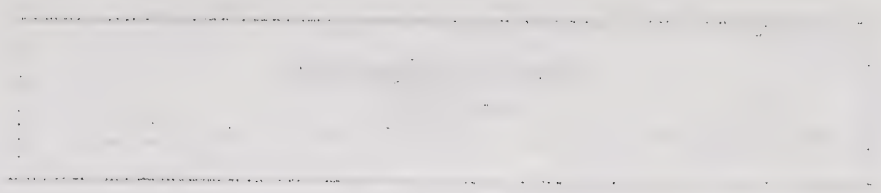
La question est de savoir quelle est, à cet égard, la situation à Alger.

—0—

Chapitre Premier

---oo---

M A T E R I E L ET M E T H O D E S



Paragraphe Premier

---O---

M A T E R I E L

Notre étude porte sur 915 souches de bacilles tuberculeux, collectées en quatre ans (de 1963 à 1964 inclus) et provenant toutes de malades ayant reçu pendant 15 jours au moins une chimiothérapie antibacillaire.

Les tests de résistance ont été effectués au Laboratoire de la Tuberculose de l'Institut Pasteur d'Algérie. Les souches étaient accompagnées d'une fiche de renseignements précisant l'âge et le sexe du malade, la nature du prélèvement et celle des lésions, la durée de la maladie, la durée et la nature du traitement administré enfin.

Signalons le caractère souvent approximatif des données les moins simples, telles que la durée du traitement et surtout sa nature. De plus, les renseignements ne sont pas toujours complets : c'est ce qui explique la fréquence des rubriques " indéterminé ".

/ 1 / RECRUTEMENT /

Le recrutement des souches est régulièrement croissant depuis 1963, comme le montre le tableau suivant.

Tableau N° 1 : Progression annuelle du RECRUTEMENT des souches

	Total tests	Années 1963-64	1965	1966	1967
- Nombre	915	121	128	308	358
- Pourcentage	100	13.2	14.0	33.7	39.1

/ 2 / DUREE DU TRAITEMENT /

La durée du traitement antérieur est variable mais toujours supérieure à 15 jours. (tableau n° 2).

Tableau N° 2 : Répartition globale des malades testés en fonction de la durée du traitement antérieur

	Total testé	Durée du traitement (exprimée en mois)							
		0 à 3	3 à 6	6 à 12	12 à 24	24 à 36	36 à 60	plus de 60	Indéterm.
N	915	86	101	145	155	74	661	66	227
%	100	9.4	11.0	15.8	17.0	8.0	6.7	7.3	24.8

La durée du traitement est indéterminée dans un grand nombre de cas.

Les malades traités pendant 12 à 24 mois sont les plus nombreux et représentent le tiers du total.

Les malades traités pendant plus de 36 mois sont également en grand nombre : ils représentent le quart des malades testés et 29.2 % du nombre de malades d'âge connu.

Ces taux se retrouvent chaque année (tableau n° 3)

Tableau N° 3 : Répartition annuelle des malades testé en fonction de la durée du traitement.

Durée du traitement	Total testé	Années			
		1963 1964	1965	1966	1967
- 0 à 6 mois	187	19	23	62	83
- 6 à 12 mois	145	16	25	41	63
- 12 à 24 mois	155	17	25	50	63
- 24 à 36 mois	74	14	12	25	23
- Plus de 36 m.	127	31	13	27	56
- Indéterminé	227	24	30	103	70
Total	915	121	128	308	358

Deux faits sont à retenir de ce tableau : d'une part, le nombre élevé d' " indéterminé " en 1966 ; d'autre part, le faible nombre de malades traités plus de 60 mois, à partir de 1965.

/ 3 / DUREE DE LA MALADIE /

La durée de la maladie correspond grossièrement à la durée du traitement comme le montre le tableau n° 4.

Tableau N° 4 : Répartition des malades testés en fonction de la durée de la maladie et de celle du traitement

Durée	0 à 6 m.		6 à 12m.		12 à 24		24 à 36m		Sup.à 36		Indéterm	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Malad	84	9.2	77	8.4	152	16.5	104	11.4	270	40.5	128	14.0
Trait	187	20.4	145	15.8	155	17.0	74	8.0	127	14.0	227	28.4

Il y a cependant beaucoup plus de malades dont la durée du traitement est indéterminée.

Parmi les malades dont on connaît la durée de la maladie et celle du traitement, 66.7 % sont malades depuis plus de 12 mois et 47.5 % depuis plus de 24 mois alors que les proportions des malades traités plus de 12 et 24 mois sont respectivement de 51.7 % et 29.3 %.

A l'inverse, il y a moins de sujets malades depuis moins de 12 mois (35.3 %) que de sujets traités pendant moins de 12 mois (49.3 %).

La durée du traitement est donc inférieure à celle de la maladie.

/ 4 / SEXE /

Les femmes sont deux fois moins nombreuses que les hommes (tableau n° 5).

Tableau n° 5 : Répartition des malades testés selon le sexe

	Total testé	Sexe	
		Masculin	Féminin
- Nombre	915	601	314
- Pourcentage	100	65.7	34.3

Moins nombreuses, les femmes paraissent aussi malades depuis moins longtemps (tableau n° 6).

Tableau n° 6 : Répartition des malades testés selon la durée de la maladie et en fonction du sexe

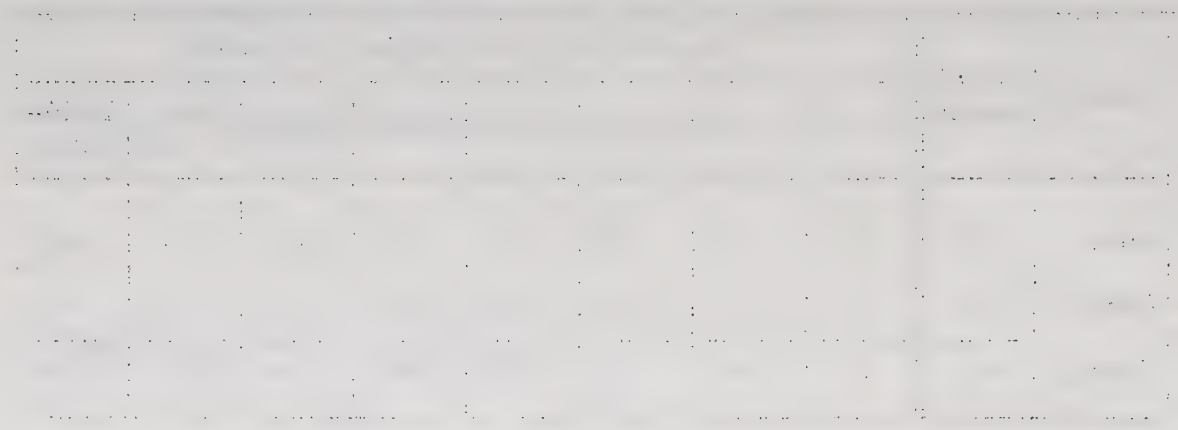
Sexe	Total testé	Durée de la maladie (en mois)							
		0 à 3	3 à 6	6 à12	12à24	24à36	36à60	Supr. à 60	Indé-term.
Masc.	601	17	29	42	94	63	102	171	84
Fémin.	314	13	25	35	58	41	47	50	44
Total	915	30	54	77	152	104	149	221	128

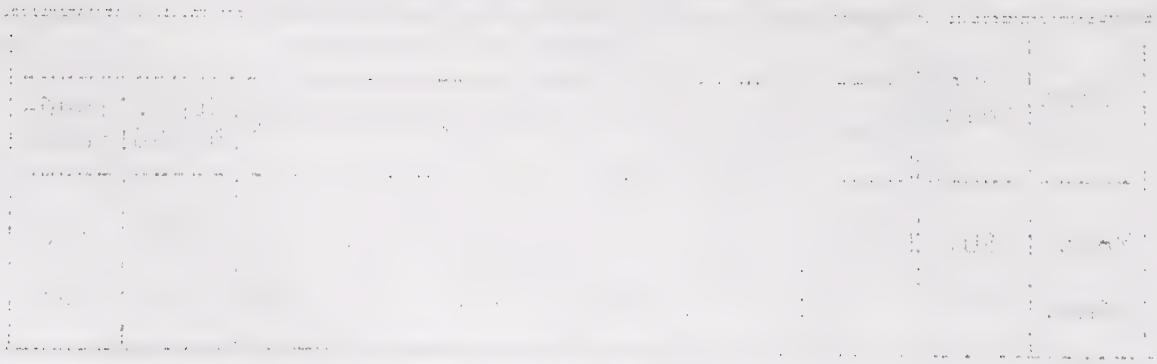
Il y a relativement plus de femmes (55 %) que d'hommes (40 %) dont la maladie évolue depuis moins de 36 mois. Mais au-delà du 36 mois, les proportions sont inversées : les hommes sont donc dans l'ensemble malades depuis plus longtemps.

La différence apparaît plus nettement quand on étudie la répartition des malades en fonction du sexe et de la durée du traitement antérieur (tableau n° 7).

Tableau N° 7 : Répartition des malades testés, en fonction du sexe et de la durée du traitement.

Sexe	Total testé	Durée du traitement							
		0 à 3	3 à 6	6 à12	12à24	24à36	36à60	Supr. à 60	Indé-term.
Masc.	601	46	60	99	108	47	47	52	143
Fémn.	314	40	41	46	47	27	14	14	84





Les femmes sont en majorité traitées depuis 24 mois ou moins ; les hommes, par contre, sont traités, en majorité, pendant 12 mois ou plus.

/ 5 / AGE /

L'âge introduit de grandes différences. (tableau n° 8).

Tableau N° 8 : Répartition des malades testés, en fonction de leur âge

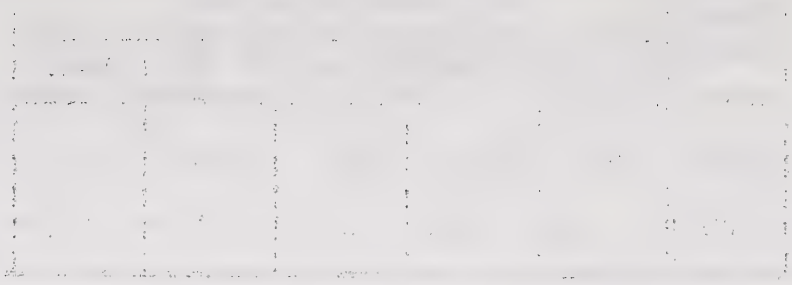
	Total testé	Age exprimé en ans					
		0 à 14	15 à29	30 à49	± 50	Ind.
- Nombre	915	57	294	305	108	151
- Pourcent.	100	6.2	32.2	33.3	11.8	16.5

Les sujets de 15 à 49 ans sont majoritaires et représentent 65.5 % du total, soit 77.8 % des malades d'âge connu. Il y a très peu d'enfants et relativement peu de sujets âgés de plus de 50 ans.

/ 6 / PROVENANCE DES SOUCHES /

Tableau n° 9 :Répartition globale des souches selon la provenance

	Total testé	Hopitaux Alger			Sanatas		Disp. Anti-Tubr.	Hors Alger	Div.
		Non Phts.	Phtisiolog. CPP	Phtisiolog. Autr.	M. de G.	Rivet			
N	915	123	220	127	87	107	96	112	43
%	100	13.4	24.3	13.8	9.5	11.6	10.5	12.2	4.7



La moitié des souches proviennent d'Alger. La Clinique de Pneumophtisiologie du C.H.U. (CPP) fournit 220 souches, soit environ le quart du total, et deux fois plus que les autres hopitaux ou services phtisiologiques (Béni-Messous Enfants, Béni-Messous Adultes, Hôpital Birtraria, cliniques privées) qui disposent de 1 500 lits environ ; il faut dire cependant que l'Hôpital de Béni-Messous dispose localement de moyens de tester les souches. La participation des hôpitaux non phtisiologiques (HNP) est instable. Les sanatoriums fournissent autant de souches que les dispensaires antituberculeux.

Des différences apparaissent dans le détail du recrutement selon les années (tableau n° 10).

Tableau n° 10 : Répartition annuelle des souches testées selon la provenance.

	Hopitaux Alger			Sanatoriums		DAT	Hors Alger	Div.
	Non Phti.	Phtisiolog. CPP	Phtisiolog. Autr.	M.-G.	Rivet			
- 1963-64	8	74	28	0	0	0	7	4
- 1965	25	40	19	5	7	1	10	9
- 1966	44	58	31	40	48	25	47	16
- 1967	46	48	49	42	52	69	38	14
Total	123	220	127	87	107	96	112	43

En 1963-64, les Hôpitaux d'Alger sont le fournisseur quasi-exclusif, et représentés essentiellement par la Clinique de Pneumo-Phtisiologie du C.H.U.

Dès 1965, une évolution se dessine qui s'affirmera au cours des années suivantes : La Clinique de Pneumo-Phtisiologie admet moins souvent des malades déjà traités et demande moins souvent un test de résistance. Inversement, la demande croît dans les Hôpitaux non Phtisiologiques et à un moindre degré, dans les autres hôpitaux ou services phtisiologiques.

Si les souches provenant de sanatoriums n'apparaissent qu'en 1966 pour se stabiliser immédiatement, celles des dispensaires antituberculeux traduisent fidèlement l'évolution actuelle de ceux-ci : en cours d'organisation et de plus en plus fréquentés, les dispensaires antituberculeux demandent de plus en plus d'antibiogrammes.

Le nombre de souches d'origine diverse (cabinets privés, laboratoires) comme celui des souches provenant de l'intérieur du pays, subissent des fluctuations.

On voit donc que la Clinique de Pneumo-Phtisiologie, fournisseur exclusif au début, tend à céder le pas à d'autres formations hospitalières ou non et, en 1967, les souches provenant des dispensaires antituberculeux ont été les plus nombreuses.

/ 7 / NATURE DES PRELEVEMENTS /

Les souches testées proviennent, dans la

majorité des cas de malades atteints de tuberculose pulmonaire (T.P.).

Le nombre de souches d'origine extra-pulmonaire (E.P.) est faible (tableau n° 11).

Tableau N° 11 : Répartition globale des souches testées en fonction de la nature du prélèvement.

Nature du prélèvement	Nombre	Pourcentage
- Tuberculose pulmonaire	858	93.7
- Tuberculose extra-pulmonaire	57	6.3
Total	915	100

Le nombre de souches extra-pulmonaires s'est maintenu très faible depuis 1963-1964 ; une discrète augmentation, en 1965, correspond à une étude systématique, dans un service hospitalier d'Alger, de souches isolées à partir de LCR.(tableau n° 12)

Tableau n° 12 : Répartition annuelle des souches testées selon la nature du prélèvement

Années	Total testé	Tub. Pulmon. N	Tub. Pulmon. P	E. Extra-Plm. N	E. Extra-Plm. %
- 1963-1964	121	116	96.0	5	4.0
- 1965	128	117	91.4	11	8.6
- 1966	308	290	94.2	18	5.8
- 1967	358	335	93.6	28.	6.4
Total	915	858	93.7	57	6.3

La tuberculose extra-pulmonaire est le plus souvent méningée, ostéo-articulaire, ganglionnaire, urinaire ou pleurale (tableau n° 13).

Tableau n° 13 : Répartition détaillée des souches d'origine extra-pulmonaire

Total testé	57	100
- Méninges	21	36.8
- Ascite	1	1.8
- Plèvre	6	10.5
- Ostéo-articulaire	13	22.7
- Ganglions	7	12.2
- Urines	7	12.2
- Testicule	1	1.8
- Peau	1	1.8

Il importe de préciser que ces chiffres n'ont aucunement la prétention de représenter la fréquence générale des diverses localisations tuberculeuses à Alger.

—o—

Paragraphe Deuxième

---O---

M E T H O D E S

/ 1 / EXAMEN DIRECT /

L'examen direct est fait en microscopie optique après coloration par la méthode de ZIEHL NEELSEN classique.

/ 2 / CULTURE /

La culture est faite sur milieu de LOEWENSTEIN.JENSEN

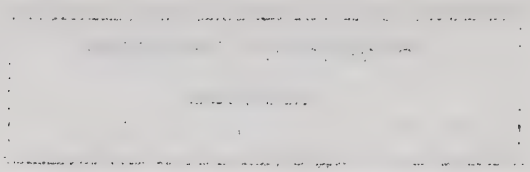
a - Mise en culture.

Les prélèvements contaminés (crachats, liquides de tubage gastrique, urines) sont traités par NaOH à 6 %, homogénéisés pendant 3 minutes et placés à l'étuve à 37° pendant 50 minutes. Ils sont ensuite neutralisés par SO_4H_2 à 15 % et ensemencés à raison de 10 à 20 gouttes par tube sur 4 tubes de milieu de Lowenstein Jensen.

Les prélèvements non contaminés (LCR, pus ganglionnaire) sont ensemencés directement, sans centrifugation préalable et à raison de 0.5 ml par tube.

b - Lecture.

La lecture est faite aux 21ème et 28ème



jours, voire aux 42ème et 72ème jours quand la culture est négative.

Quand celle-ci est positive, les colonies sont soigneusement décomptées puis prélevées en totalité et leur sensibilité testée aux différents antibiotiques.

/ 3 / TESTS DE SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES /

Les tests de sensibilité ont été effectués selon la variante simplifiée de la méthode des proportions (06).(08).

a - Milieu de culture.

Le milieu de culture employé est le milieu de Loewenstein Jensen avec antibiotiques incorporés avant la coagulation. Il est réparti dans des tubes de 16 x 160 mm, bouchés à vis, à raison de 7 ml par tube.

Les concentrations de drogue employées sont les suivantes :

- Isoniazide	0.2	et 1	mcg/ml
- Dihydrostreptomycine	4	et 10	mcg/ml
- Acide para aminosalycilique		0.5	mcg/ml
- Ethionamide	10	et 20	mcg/ml
- Cyclosérine	20	et 30	mcg/ml
- Viomycine	20	et 30	mcg/ml
- Kanamycine	10	et 20	mcg/ml

b - Préparation des dilutions bacillaires.

Après prélèvement du plus grand nombre possible des colonies de la primoculture et broyage dans un flacon contenant des billes de verre, on prépare une suspension bacillaire en eau distillée d'une capacité de 1 mg/ml.

On dispose ensuite 1 ml d'eau distillée dans 2 tubes à hémolyse, stériles, bouchés au coton. On transfère une anse pleine de suspension bacillaire à 1 mg/ml dans le premier tube à hémolyse. Le volume transféré étant de 0.01 ml, on obtient une dilution à 10^{-2} mg/ml. On transfère de la même manière une anse pleine de la dilution 10^{-2} mg/ml dans le deuxième tube à hémolyse, ce qui réalise une dilution à 10^{-4} mg/ml.

Les dilutions 10^{-2} mg/ml et 10^{-4}mg/ml sont les deux dilutions à ensemencer.

3° - Ensemencement.

Avec chacune des deux dilutions, on ensemence 2 tubes de milieu sans antibiotique et 1, 2 ou 3 tubes avec antibiotiques. L'ensemencement est pratiqué avec l'anse de platine calibrée délivrant 0.01 ml.

4° - Incubation.

Les tubes ensemencés sont placés à l'étuve à 37°, en position horizontale, bouchon à vis desserré. Lorsque le liquide est totalement évaporé (3 à 5 jours); les bouchons à vis sont fermés hermétiquement et les tubes remis à l'étuve jusqu'à la lecture des résultats.

5° - Lecture.

Les tests de sensibilité sont lus aux 28ème et 42ème jours. On dénombre les colonies visibles sur les différents tubes, en commençant par les tubes témoins, sans antibiotique.

On en déduit facilement le nombre total de bacilles ensemencés, puis la proportion de bacilles résistants à chaque antibiotique, qui existe dans la souche. On confronte, pour chaque antibiotique, la proportion trouvée avec la proportion critique : chaque fois que la proportion critique est atteinte ou dépassée, la souche est déclarée résistante. Dans l'éventualité inverse, la souche est déclarée sensible.

Les proportions critiques sont les suivantes :

Antibiotiques	Concentration critique	Proportion critique
- Isoniazide	0.2 mcg/ml	1 %
- Streptomycine	4	1
- PAS	0.5	1
- Ethionamide	20	10
- Cyclosérine	30	10
- Viomycine	30	10
- Kanamycine	20	10

—o—

Chapitre Deuxième

---o---

RESULTATS

I M P O R T A N C E E T G R A V I T E
DE LA RESISTANCE ACQUISE

Paragraphe Premier
---O---
R E S U L T A T S G L O B A U X

/ 1 / FREQUENCE /

La résistance acquise est fréquente. Comme le montre le tableau n° 14, elle s'observe dans près de 80 % des cas.

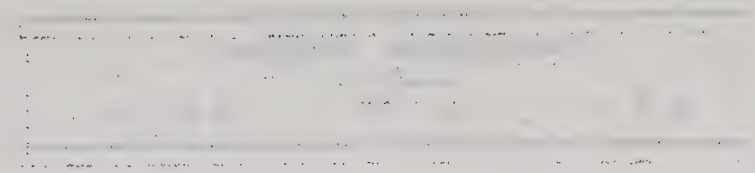
Tableau n° 14 : Féquence globale des souches sensibles et résistantes

Souches testées	Souch. Sensibles		Souch. Résistt.	
	N	%	N	
915	191	20.9	724	79.1

Elle intéresse en priorité les antibiotiques les plus actifs : l'INH dans 75 % des cas, la SM dans 67 % des cas. Les autres antibiotiques sont bien moins souvent concernés comme l'indique le tableau n° 15.

Tableau N° 15 : Fréquence globale de la résistance acquise selon l'antibiotique

	INH	S M	PAS	ETH	C S	V M	K M
- Total testé	915	915	912	898	716	719	720
- Taux de rést	75.6	67.2	30.3	28.4	12.7	10.3	11.8



/ 2 / GRAVITE /

La grande fréquence de la résistance à l'INH et à la SM sous-entend que la résistance est souvent multiple. Le tableau n° 16 précise à cet égard que 11 % seulement des souches testées résistent à un seul antibiotique, que 22 % résistent à deux antibiotiques et que le reste des souches, soit 46 %, résistent à trois antibiotiques ou plus.

Tableau N° 16 : Fréquence des souches résistantes à 1, 2 antibiotiques et plus

	Total testé	Souch Sensibl.	Souches résistantes à 1 atb	2 atb	3 atb	4 atb	5 atb	6 atb	7 atb
N	915	191	101	202	219	125	44	24	9
%	100	209	11.0	22.0	24.0	13.7	4.8	2.6	1.0

La résistance acquise est donc particulièrement grave puisque près de la moitié des malades déjà traités sont porteurs de bacilles résistants à trois antibiotiques au moins et plus desdeux tiers porteurs de bacilles résistants à deux antibiotiques au moins.

Les deux antibiotiques auxquels la plupart des souches résistent sont, comme le montre le tableau n° 17, l'INH et la SM, les deux drogues de base de la chimiothérapie antituberculeuse.

Tableau n° 17 : Répartition des types de résistance acquise

Souches résistantes à	N	Pourcentage	
- 1 antibiotique	101	11.0	
- INH			7.8
- SM			3.1
- PAS			0.1
- 2 antibiotiques	202	22.0	
- INH + SM			19.5
- Autres			2.5
- 3 antibiotiques	219	24.0	
- INH + SM+PAS			11.7
- INH + SM+ETH			7.9
- Autres			4.4
- 4 antibiotiques	125	13.7	
- INH+SM+PAS+ ETH			7.3
- Autres			6.4
- 5, 6 et 7 antibiotiques	77	8.4	
- Divers			8.4
Total	915	79.1	79.1

Les trois antibiotiques auxquels près de la moitié des souches résistent sont l'INH et la SM d'une part, l'ETH ou le PAS d'autre part.

Une déduction pratique et simple peut déjà être tirée de ces résultats globaux : les deux tiers des malades déjà traités sont insensibles au traitement standard et la moitié des malades posent des problèmes de traitement par les drogues de relais.

Toutefois, il s'agit là de conclusions générales. Il reste maintenant à analyser l'influence de différents facteurs sur la fréquence et la gravité de la résistance acquise.

—O—

Paragraphe Deuxième
---O---
R E S U L T A T S A N A L Y T I Q U E S

/ 1 / FACTEURS INFLUENCANT LA RESISTANCE ACQUISE /

La résistance acquise du bacille tuerbuleux dépend étroitement de la durée du traitement antérieur et de la nature du prélèvement. D'autres facteurs paraissent intervenir, mais de manière moins directe : ce sont ces derniers que nous analyserons d'abord.

a - Variations selon les années.

Le taux de résistance a été remarquablement fixe, passant de 83.5 % à 75.7 % de 1963-1967.

Tableau N° 18 : Fréquence de la résistance acquise selon les années

Années	Total testé	Résistance	
		N	%
- 1963-1964	121	101	83.5
- 1965	128	106	82.8
- 1966	308	246	79.9
- 1967	358	271	75.7

b - Variations selon le sexe.

Le sexe des malades semble exercer une influence nette. Les femmes sont moins souvent porteuses de souches résistantes : le taux de résistance acquise est chez elles de 72 % contre 83 % chez les hommes (tableau n° 19).

Tableau N° 19 : Fréquence de la résistance acquise en fonction du sexe.

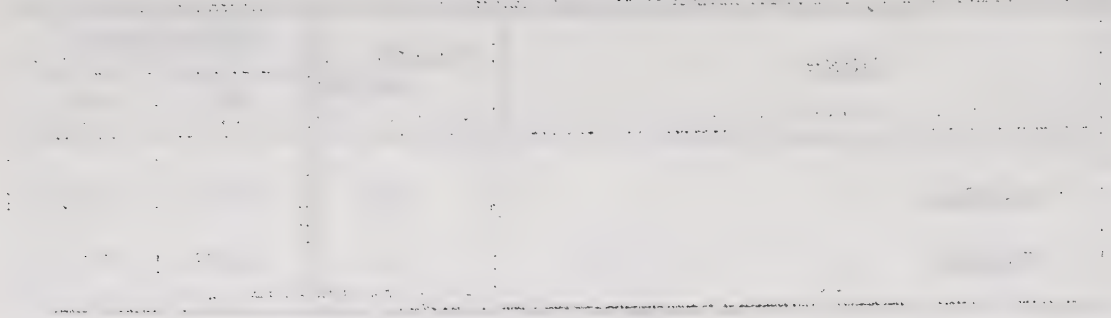
Sexe	Total testé	Résistance	
		Nb	%
- Hommes	601	499	83.0
- Femmes	314	225	71.6

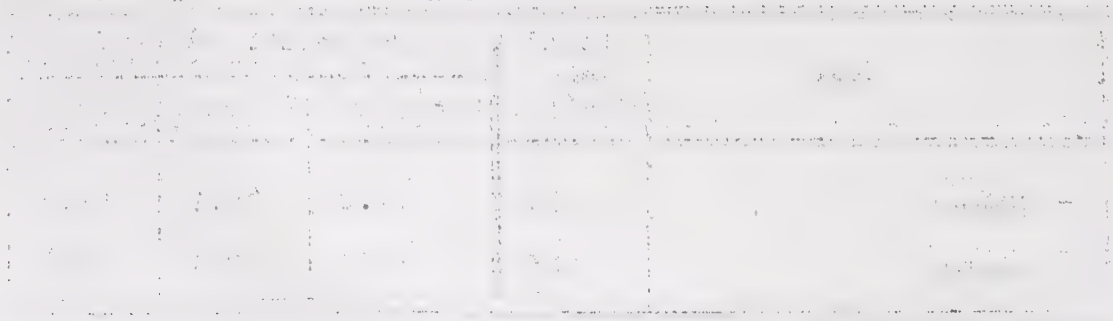
La différence de taux de résistance est appréciable puisqu'elle est 11.4 %. De plus, elle est significative puisque calculée sur des nombres importants de malades.

Moins fréquente, la résistance acquise est aussi moins grave chez la femme, comme le montre le tableau n° 20.

Tableau N° 20 : Gravité de la résistance en fonction du sexe

Sexe	Total des Résist.	% de souch. résist. à		
		1 antib.	2 ant.	≥3atb
- Hommes	499	11.3	26.1	62.6
- Femmes	225	18.7	30.7	50.6





La résistance acquise à un seul antibiotique est ainsi plus fréquente chez la femme (18.7 %) que chez l'homme (11.3 %), de même que la résistance à deux antibiotiques. A l'inverse, la résistance acquise à trois antibiotiques ou plus, qui est bien plus grave, prédomine chez l'homme.

c - Variations selon l'âge.

La fréquence de la résistance est moins grande chez les sujets de moins de 14 ans (43.4 %). Elle est maximum chez les sujets de 15 à 49 ans (81 %) et paraît décroître après 50 ans (78 %) (tableau n° 21).

Tableau N° 21 : Fréquence de la résistance acquise en fonction de l'âge

Ages	Total testé	Résistance	
		Nb	%
- 0 à 14 ans	57	25	43.4
- 15 à 29 ans	294	236	80.3
- 30 à 49 ans	305	250	82.0
- 50 et plus	108	84	77.8
- Indéterminé	151	129	85.4
Total	915	724	79.1

Fait paradoxal, si les femmes sont moins souvent porteuses de souches résistantes que les hommes, quel que soit leur âge, et même s'il est indéterminé, les filles, à l'inverse, ont un taux de résistance (53.1 %) plus élevé que celui qu'on observe chez les garçons (32 %) (tableau n° 22).

La résistance acquise à un seul antibiotique est ainsi plus fréquente chez la femme (18.7 %) que chez l'homme (11.3 %), de même que la résistance à deux antibiotiques. A l'inverse, la résistance acquise à trois antibiotiques ou plus, qui est bien plus grave, prédomine chez l'homme.

c - Variations selon l'âge.

La fréquence de la résistance est moins grande chez les sujets de moins de 14 ans (43.4 %). Elle est maximum chez les sujets de 15 à 49 ans (81 %) et paraît décroître après 50 ans (78 %) (tableau n° 21).

Tableau N° 21 : Fréquence de la résistance acquise en fonction de l'âge

Ages	Total testé	Résistance	
		Nb	%
- 0 à 14 ans	57	25	43.4
- 15 à 29 ans	294	236	80.3
- 30 à 49 ans	305	250	82.0
- 50 et plus	108	84	77.8
- Indéterminé	151	129	85.4
Total	915	724	79.1

Fait paradoxal, si les femmes sont moins souvent porteuses de souches résistantes que les hommes, quel que soit leur âge, et même s'il est indéterminé, les filles, à l'inverse, ont un taux de résistance (53.1 %) plus élevé que celui qu'on observe chez les garçons (32 %) (tableau n° 22).

Tableau n° 22 : Fréquence de la résistance acquise en fonction de l'âge et du sexe.

Ages	Hommes		Femmes	
	Nb	% rést.	Nb	%Rést
- 0 14 ans	25	32.0	32	53.1
-;15 à 29	163	83.4	131	76.3
- 30 à 49	217	84.8	88	75.0
- 50 et plus	79	83.5	29	62.0
- Indéterminé	117	89.7	34	70.6

d - Variations selon le lieu de provenance des souches.

Les taux de résistance acquise diffèrent légèrement quand on regroupe les souches selon l'hôpital ou le centre de soin où elles ont été recueillies (Cf tableau n° 23).

Ainsi, ils sont moins élevés quand les souches sont recueillies dans des hôpitaux non phtisiologiques ou à la Clinique de Pneumo-Phtisiologie du C.H.U. (70 %).

Les hôpitaux non phtisiologiques sont représentés, dans notre enquête, par la Clinique des Maladies Infectieuses, les services de Pédiatrie, exceptionnellement par les services de Médecine Générale.

Tableau N° 23 : Fréquence de la résistance acquise en fonction du lieu de provenance des souches

Lieu de provenance		Total Testé	Résistance	
			Nb	%
HPX ALGER	- Non Phtisio.	123	86	70.0
	- Clin. P. P.	220	154	70.0
	- Autres Phtisio.	127	107	84.2
SANAT.	- Malika GAID	87	77	88.5
	- Meftah	107	97	90.6
AUTRES	- D.A.T.	96	73	76.0
	- Hors Alger	112	95	84.8
	- Divers	43	35	81.4
	Total	915	724	79.1

Le taux de résistance relativement faible des souches recueillies à la Clinique de Pneumo-Phtisiologie est analysé dans le tableau n° 24. Ce taux décroît régulièrement depuis 1966 : ceci est dû vraisemblablement au mode de recrutement des malades. Alimentée depuis 1966 par un D.A.T. qui lui est rattaché, la Clinique de Pneumo-Phtisiologie tend à se consacrer aux malades jamais traités auparavant. Les cas entrant dans notre enquête ont été hospitalisés par erreur, ce qui laisse penser que la durée du traitement antérieur était courte.

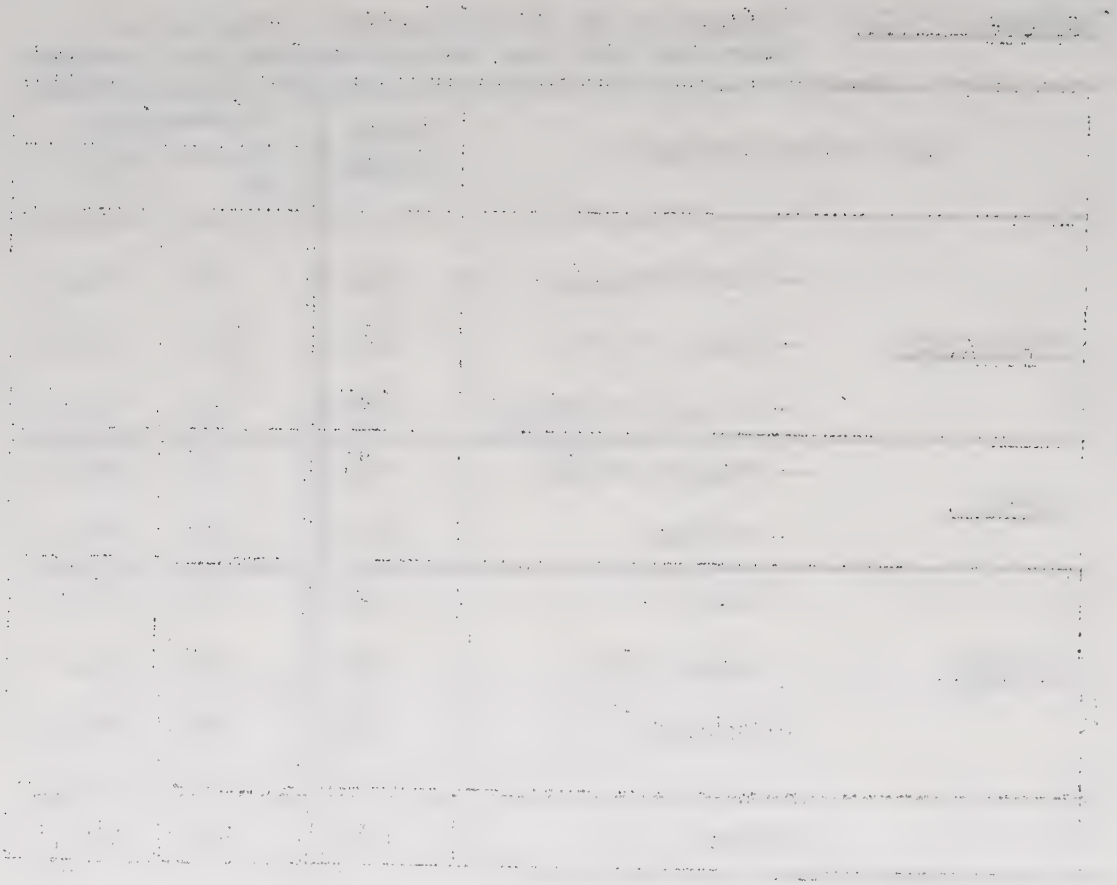


Tableau n° 24 : Fréquence annuelle de la résistance acquise parmi les souches provenant de la Clinique de Pneumo-Phtisiologie du C.H.U.

Années	Total testé	Résistance	
		Nb	%
- 1963-64	74	59	82.3
- 1965	40	32	80.0
- 1966	58	39	67.2
- 1967	48	24	50.0

, Dans les autres services, les taux de résistance acquise sont très élevés : c'est le cas des sanatoriums, en particulier.

Les dispensaires antituberculeux se trouvent à mi-chemin entre les deux groupes précédents. Les souches provenant en dehors d'Alger, comme les souches d'origines diverses sont très souvent résistantes.

/ 2 / FACTEURS REGLANT LA RESISTANCE ACQUISE /

a - Action de la durée du traitement.

Quand un tuberculeux déjà traité émet encore des bacilles, ces derniers ont toutes les chances d'être résistants aux antibiotiques. La fréquence de cette résistance comme sa gravité sont liées à la durée du traitement.

Tableau N° 25 : Fréquence de la résistance acquise en fonction de la durée du traitement

Durée du traitement	Total testé	Résistance	
		Nb	%
- 0 à 3 mois	86	35	40.7
- 3 à 6 mois	101	64	63.3
- 6 à 12 mois	145	117	80.6
- 12 à 24 mois	155	137	88.4
- 24 mois et plus	201	191	95.0
- Indéterminé	227	180	79.2

On voit très nettement que la proportion de souches résistantes croît très rapidement quand la durée du traitement augmente, passant de 40.7 % au troisième mois à 80.6 % au 12ème mois.

Nous rapprocherons de ce fait la diminution du taux de résistance acquise observée à la Clinique de Pneumo-Phtisiologie.

La durée du traitement antérieur intervient aussi dans la gravité de la résistance acquise, qu'elle augmente (tableau n° 26)

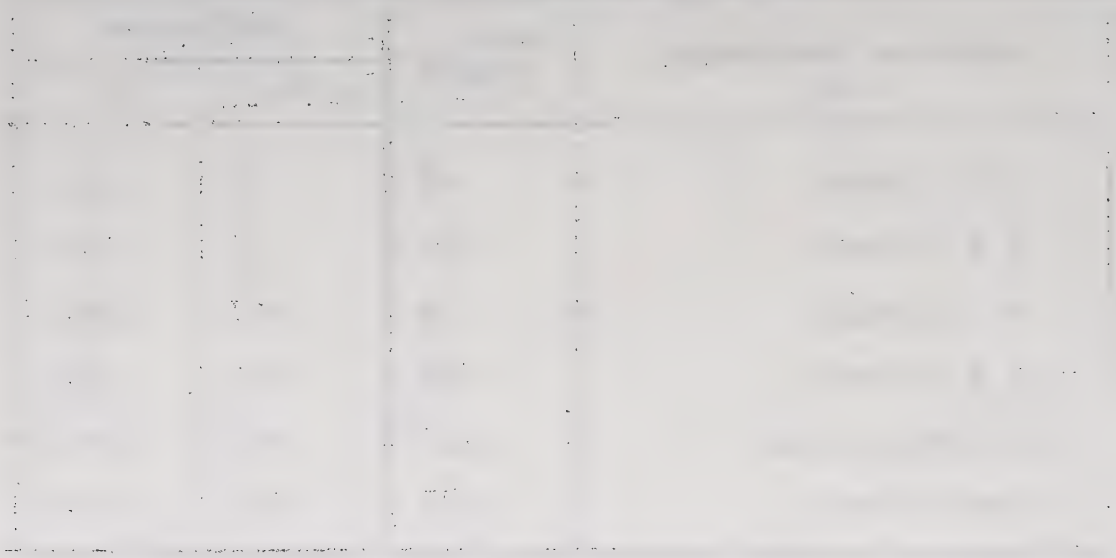
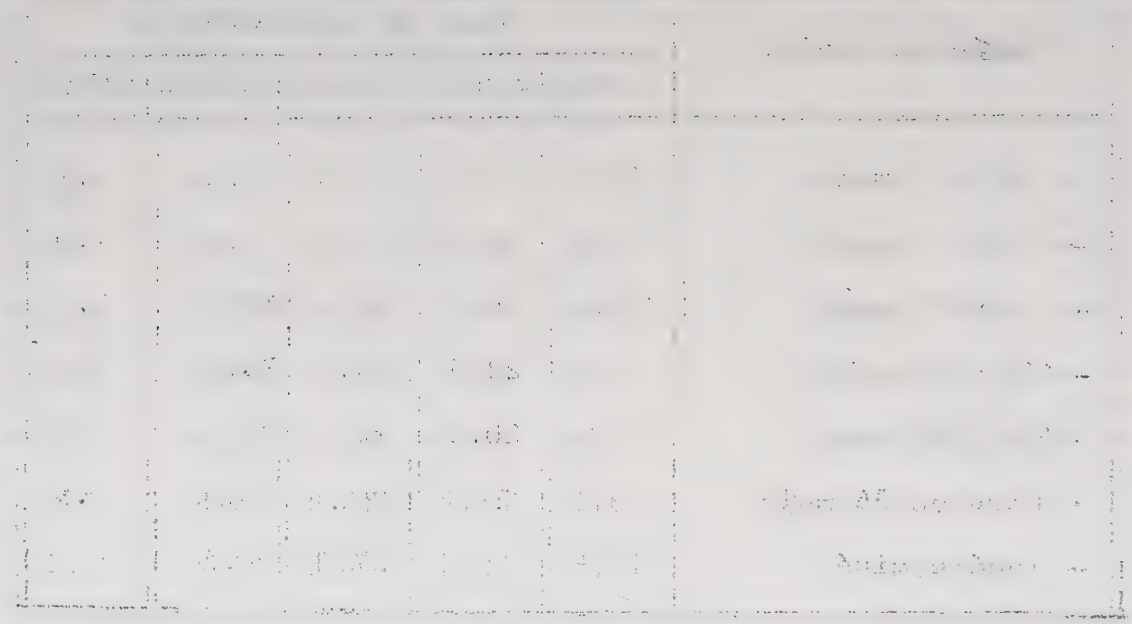


Tableau N° 26 : Gravité de la résistance acquise en fonction de la durée du traitement

Durée du trait.	Taux de résistance à				
	1 atb	2 atb	3 atb	4/5atb	6/7atb
- 0 à 3 mois	16.3	11.6	5.8	5.8	1.2
- 3 à 6 mois	14.9	24.8	19.8	3.4	1.0
- 6 à 12 mois	15.2	30.3	23.4	10.3	1.4
- 12 à 24 mois	8.4	23.9	29.7	23.3	3.1
- 24 à 36 mois	9.5	20.3	23.0	37.9	5.5
- Plus de 36 mois	3.1	21.2	26.8	35.5	7.9
- Indéterminé	11.5	19.4	27.8	15.3	4.4

Il y a une,progression régulière et parallèle de la gravité de la résistance et de la durée du traitement antérieur. Lorsque cette dernière est de 3 mois ou moins, la résistance à un seul antibiotique est la plus fréquente ; le taux de résistance à 2 antibiotiques est de 11.6 %.

Mais dès que la durée du traitement antérieur atteint 6 mois, la résistance à deux antibiotiques est beaucoup plus fréquente (25 %) que la résistance à un seul antibiotique. Elle continue à augmenter avec la durée du traitement, atteint son maximum au 12ème mois et décroît ensuite, cédant le pas à la résistance à trois antibiotiques. Donc, dès le sixième mois le traitement triantibiotique standard ne peut avoir aucune efficacité : d'abord parce que la résistance à deux antibiotiques intéresse dans la grande majorité des cas l'INH et la streptomycine (voir tableau N° 17), ensuite parce que la proportion de souches résis-



tantes à trois antibiotiques est suffisamment élevée (20 %) pour dépasser celle de la résistance à un seul antibiotique (15 %), autrement dit dès que le traitement a duré 6 mois, 49 malades sur 65, soit 7/9 ne tirent aucun profit d'un traitement standard.

La durée du traitement antérieur permet aussi de prévoir à quels antibiotiques la souche résistera (tableau n° 27).

Tableau N° 27 : Taux de résistance à chaque antibiotique en fonction de la durée du traitement antérieur

Durée du traitement	Total testé	Antibiotiques en cause						
		INH	SM	PAS	ETH	CS	VM	KM
- 0 à 3 mois	86	31.4	32.6	7.1	7.1	3.6	9.4	5.6
- 3 à 6 mois	101	58.4	51.5	17.0	10.0	2.7	4.1	2.7
- 6 à 12 m.	145	79.3	62.8	21.4	20.7	6.9	6.0	8.5
- 12 à 24 m.	155	85.8	74.8	33.8	39.6	14.1	8.9	11.2
- plus de 24 m	201	93.0	87.6	50.2	45.3	15.0	15.4	15.4
- Indéterminé	227	75.3	66.9	30.5	26.1	18.2	9.5	14.2
Total des souch	915	692	[illegible]5	276	255	91	74	85

Nous avons groupé les malades traités pendant plus de 24 mois parce que les taux de résistance à chaque antibiotique sont très proches les uns des autres.

On voit que les différents antibiotiques sont successivement"recrutés". Et si au troisième mois, l'INH et la streptomycine sont les seuls antibiotiques aux-

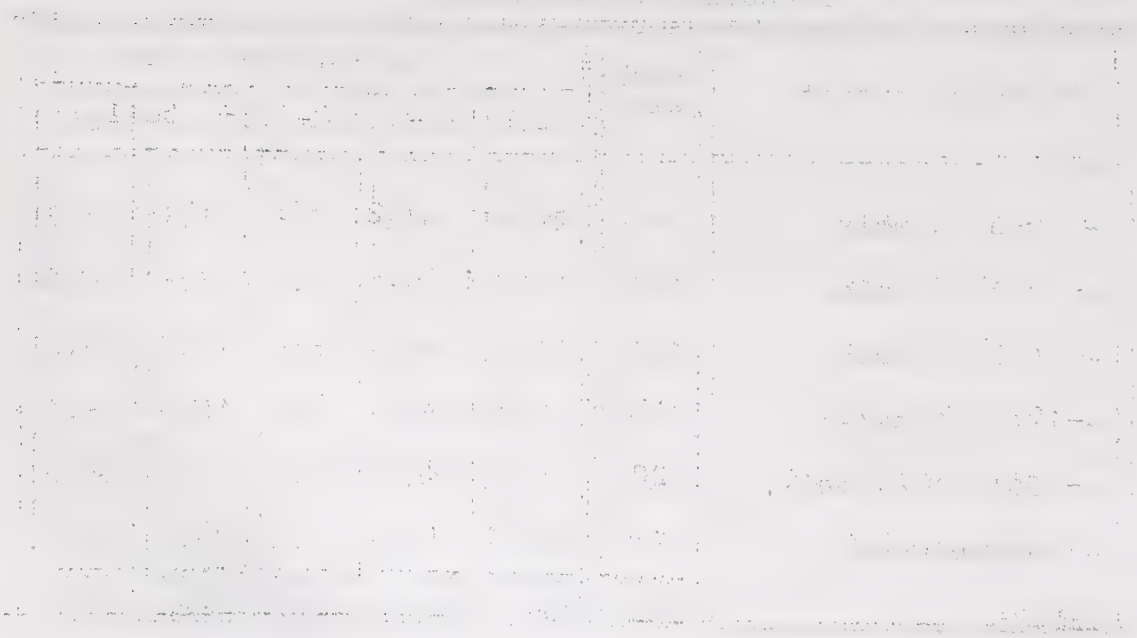
quels un tiers des malades résistent dès le douzième mois la résistance au PAS ou ETH est notable (20 %). Elle croît très rapidement au cours de la deuxième année de traitement.

La durée du traitement antérieur apparaît donc bien comme le facteur essentiel de la résistance acquise. Et si les enfants sélectionnent moins de souches résistantes que les adultes, et les femmes moins que les hommes, il est permis de penser que les enfants et les femmes sont moins longtemps traités que les adultes et les hommes. Cette opinion paraît fondée à priori quand on compare les durées de traitement dans les différentes tranches d'âge d'abord, les durées de traitement chez les hommes et chez les femmes ensuite.

Les malades de moins de 14 ans sont effectivement moins longtemps traités que les adultes (tableau n° 28)

Tableau n° 28 : Répartition des malades selon l'âge et la durée du traitement

Durée du traitt.	Total testé	Age exprimé en ans				
		0-14	15-29	30-49	± 50	Indt.
- 0 à 3 mois	86	24.6	9.2	7.9	11.1	5.9
- 3 à 6 mois	101	14.0	16.0	9.8	5.6	6.6
- 6 à 12 mois	145	14.0	18.0	16.4	12.9	13.2
- 12 à 24 mois	155	17.6	18.4	19.6	15.8	9.4
- Plus de 24 mois	201	1.7	20.4	25.0	25.0	24.5
- Indéterminé	227	28.1	18.0	21.3	29.6	40.4
Total	915	100	100	100	100	100



En effet, si on élimine les " indéterminé " on constate que la majorité des enfants ont été traités pendant six mois au maximum (38.6 %) ; les traitements prolongés au-delà des 24 mois sont exceptionnels. Par contre, peu d'adultes ont été traités pendant moins de six mois et les traitements de plus de 24 mois représentent environ la la moitié du total.

Le taux de résistance, à durée de traitement égale, comporte-t-il des différences selon qu'il s'agisse d'un enfant ou d'un adulte ? (tableau n° 29).

Tableau N° 29 : Fréquence de la résistance acquise en fonction de l'âge et de la durée du traitement

Durée du traitement	Taux de résistance chez les malades âgés de				
	0 -14	15-29	30-49	≥ 50	Indt.
- 0 à 3 mois	28.6	55.6	37.5	33.3	33.3
- 3 à 6 mois	25.0	61.7	80.0	50.0	60.0
- 6 à 12 mois	62.5	73.6	84.0	85.7	95.0
- 12 à 24 mois	70.0	87.0	88.3	94.1	100
- 24 et plus	(*)	100	88.9	98.0	100
- Indéterminé	37.5	86.8	84.6	71.9	82.0

(*) : 1 seule souche testée : elle est résistante.

On peut distinger dans ce tableau quatre groupes. Le premier est celui des sujets âgés de moins de 14 ans : le taux de résistance, à durée de traitement égale, est moins important que ceux observés dans les autres grou-

pes. D'autre part, ce taux ne s'affirme qu'à partir du douzième mois : la résistance acquise est donc relativement tardive chez l'enfant. C'est là un fait important : les enfants sont moins résistants que les adultes, mais pas parce qu'ils sont moins longtemps traités. La raison profonde de ce comportement apparaîtra ultérieurement.

Le deuxième groupe est celui des adultes jeunes, âgés de 15 à 29 ans, qui sont porteurs de souches résistantes dans de fortes proportions dès le troisième mois. C'est le fait essentiel qui les sépare des autres adultes (troisième groupe) et surtout des malades âgés de plus de 50 ans (quatrième groupe) où le taux élevé de résistance n'apparaît qu'après le sixième mois.

b - Action de la durée de la maladie.

Nous avons vu que durée du traitement et durée de la maladie étaient grossièrement parallèles. Il est logique de penser que la durée de la maladie règlera elle aussi la fréquence et la nature de la résistance acquise. Elle peut être plus facilement appréciée par le malade et permettrait de prévoir la sensibilité de ses bacilles. C'est pour cette raison que nous avons cherché à savoir si elle constituait un témoin de la résistance acquise aussi précis et aussi fidèle que la durée du traitement (Tableau n° 30).

Elle permet effectivement de prévoir la fréquence de la résistance acquise (tableau n° 30)

Tableau n° 30 : Fréquence de la résistance acquise en fonction de la durée de la maladie

Durée de la maladie	Total testé	Résistance Nb	Résistance %
- 0 à 3 mois	30	14	46.7
- 3 à 6 mois	54	27	50.
- 6 à 12 mois	77	51	66.2
- 12 à 24 mois	152	113	74.3
- 24 à 36 mois	104	86	82.7
- 36 à 60 mois	149	138	92.6
- Plus de 60 mois	221	198	89.6
- Indéterminé	128	97	75.8

Quand la maladie tuberculeuse évolue depuis 6 mois ou moins, le taux de résistance est de l'ordre de 50 % seulement. Mais, après le sixième mois, il croît très rapidement.

Si l'on ne considère que les sujets dont la durée de la maladie est connue, on constate que 20 % d'entre eux sont malades depuis moins de 12 mois et que leur taux de résistance est de 57 %, alors qu'il est 82.7 % chez les sujets malades depuis plus de 12 mois.

La durée de la maladie intervient donc d'une manière certaine : le douzième mois paraît être celui à partir duquel on peut s'attendre à un pourcentage élevé de résistance. Avant le 12ème mois, deux malades sur quatre sont porteurs de bacilles résistants, après le 12 ème mois, quatre malades sur cinq sont porteurs de bacilles résistants.

La durée de la maladie influe aussi sur la gravité de la résistance acquise (tableau n° 31).

Tableau N° 31 : Gravité de la résistance acquise en fonction de la durée de la maladie

Durée de la malad.	Taux de résistance à				
	1atb	2atb	3atb	4/5atb	6/7atb
- 0 à 6 mois	21.4	10.7	5.9	9.4	1.2
- 6 à 12 mois	16.7	16.7	27.3	2.6	2.6
- 12 à 24 mois	9.9	29.6	18.4	15.8	0.7
- 24 à 36 mois	7.7	31.7	23.1	17.3	2.9
- 36 mois et plus	7.8	20.5	29.2	27.1	6.3
- Indéterminé	14.1	20.3	25.8	13.3	2.4

Jusqu'au sixième mois, la résistance à un seul antibiotique est largement prédominante (38 % des cas). La résistance à 2 antibiotiques est déjà importante au douzième mois. Au 24ème mois, prédomine la résistance à 2 antibiotiques (30 %) tandis que s'affirme les résistances à 3 et 4 antibiotiques (12 %) et qu'apparaît la résistance à 5 antibiotiques.

Cette évolution continue au cours de la troisième année de la maladie et, à partir du 36ème mois, la résistance à un seul antibiotique est aussi rare que la résistance à 6 et 7 antibiotiques est fréquente; la résistance à 3 antibiotiques prédomine.

Les sujets dont la durée de la maladie est indéterminée, ne paraissent pouvoir être intégrés dans aucune des rubriques précédentes.

On peut aussi lire dans ce tableau que la résistance à un antibiotique est le propre des malades " récents", que la résistance à deux antibiotiques s'observe surtout chez les sujets malades depuis 2 et 3 ans, tandis que les résistances plus fortes s'observent après la troisième année de maladie.

La gravité de la résistance apparaît donc liée à la durée de la maladie. Celle-ci permet aussi de prévoir l'antibiotique intéressé.(Cf tableau n° 32).

Jusqu'au troisième mois, les antibiotiques en cause sont l'INH et la SM d'une part, la VM et la KM d'autre part.

Les deux premiers s'équilibrent : il faut surtout noter l'absence de la prédominance habituelle de l'INH.

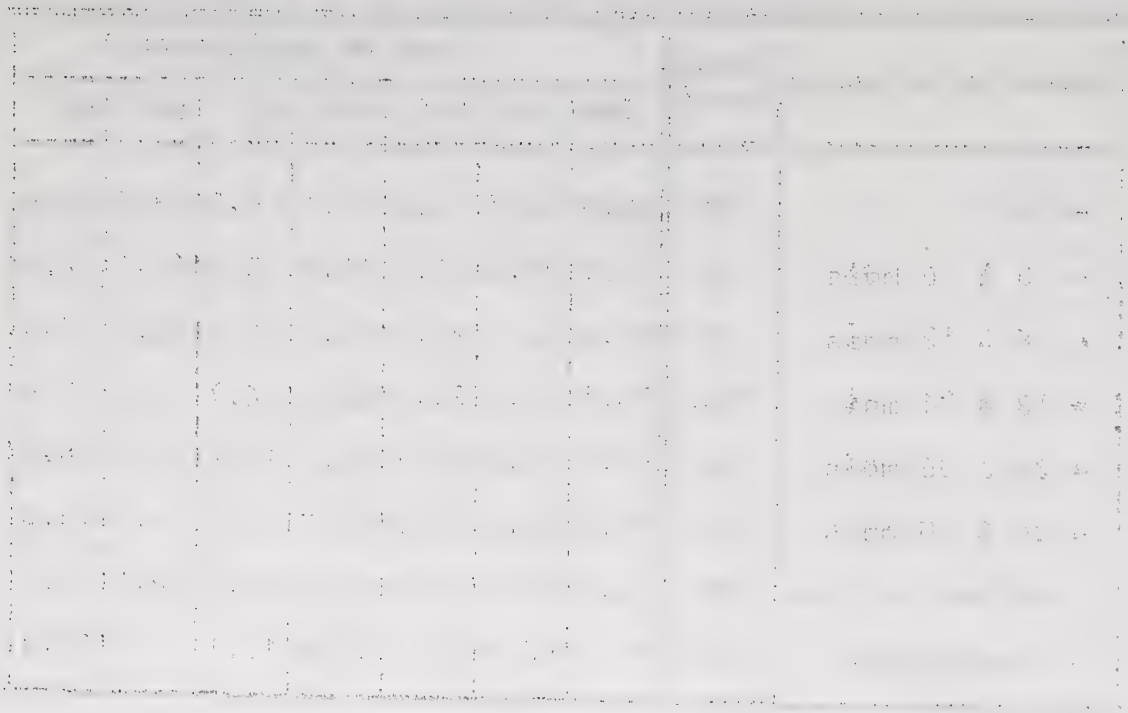
Quant aux deux derniers, la réalité même de la résistance des souches à leur égard est sujette à caution : les taux vont baisser au fur et à mesure que la durée de la maladie augmente. Il faut d'ailleurs distinguer plus avant ces deux types de résistance. Les taux de résis-

tance à la VM diminue lentement et il pourrait s'agir d'une erreur en excès de l'antibiogramme due à la mauvaise qualité du milieu. La résistance à la KM chute brusquement au sixième mois : il s'agit là certainement d'une erreur d'interrogatoire.

Tableau N° 32 : Taux de résistance à chaque antibiotique en fonction de la durée de la maladie

Durée de la malad	Total testé	Taux de résistance à						
		INH	SM	PAS	ETH	CS	VM	KM
- 0 à [illegible]	30	30.0	36.7	3.3	7.1	6.3	18.8	18.8
- 3 à 6 mois	54	40.7	35.2	13.0	18.9	2.8	11.1	2.7
- 6 à 12 mois	77	61.0	48.1	23.4	15.1	5.3	10.5	5.3
- 12 à 24 mois	152	70.1	62.5	23.0	25.3	6.7	3.4	7.6
- 24 à 36 mois	104	80.7	69.2	29.1	30.4	11.2	6.8	8.8
- 36 à 60 mois	149	91.9	82.6	43.9	39.7	17.1	9.7	13.0
- 60 mois et pl.	221	86.4	80.5	38.5	37.8	18.8	18.1	18.3
- Indéterminé	128	73.4	62.5	27.6	20.8	13.1	4.7	10.3

A partir du sixième mois, les hiérarchies sont établies et les antibiotiques successivement intéressés. Il faut cependant noter que, dans l'ensemble, les quatre premiers antibiotiques ont leur teux maximum de résistance entre le 36ème et le 60ème mois, alors que pour les trois derniers, ce taux s'observe après le soixantième mois. Il y a donc une discrète diminution dans le taux de



résistance aux antibiotiques majeurs et à ETH. Ici, encore, intervient la qualité de l'interrogatoire. Parmi les sujets malades depuis plus de 60 mois, un certain nombre ne l'ont plus été après l'épisode initial et avant la reprise qui a motivé l'antibiogramme. Le tableau n° 33 paraît en faveur de cette hypothèse.

Tableau N° 33 : Gravité de la résistance chez les sujets malades depuis plus de 3 ans

Durée de la maladie	Total	Taux de résistance à						
		1atb	2atb	3atb	4atb	5atb	6atb	7atb
- 36 à 60 mois	149	6.7	18.8	36.2	21.5	6.0	2.7	0.7
- Plus de 60 m.	221	8.6	21.7	24.4	18.1	[illegible]	6.3	1.8

Après le soixantième mois, il y a relativement moins de résistance à 3 et 4 antibiotiques et plus de résistance à un et deux antibiotiques d'une part, à cinq, six et sept antibiotiques d'autre part.

En conclusion, durée du traitement et durée de la maladie paraissent toutes deux régler la fréquence de la résistance acquise comme sa nature. Cependant, la première serre de plus près la réalité et semble donc une méthode d'appréciation plus " sensible ". Quand cette donnée fondamentale manque, la durée de la maladie peut permettre néanmoins de l'évaluer et par là même, d'évaluer les chances qu'a un malade déjà traité de porter des germes résistants.

c - Action de la nature du prélèvement.

La résistance acquise est aussi fonction de la nature du prélèvement. On sait, en effet, que la richesse d'une lésion en bacilles tuberculeux dépend essentiellement de son oxygénation. La lésion pulmonaire, cavitaire, bien aérée, offre au bacille tuberculeux des conditions optima de croissance. A l'inverse, les tuberculoses extra-pulmonaires, faites de lésions fermées, où l'oxygénation est réduite, ne permettent au bacille tuberculeux qu'une multiplication ralentie. Dans le premier cas, la lésion tuberculeuse est richement bacillifère : elle atteint facilement 100 000 000 de bacilles. Le taux de mutants résistants y est élevé et s'accroît très rapidement quand un traitement mal conduit inhibe les bacilles sensibles. Dans le second cas, la lésion est paucibacillaire et les mutants, quand ils existent, sont en faible nombre : la résistance acquise y sera donc très rare.

Les résultats que nous avons obtenus illustrent ces données.

Dans l'ensemble, la résistance est beaucoup moins fréquente en tuberculose extra-pulmonaire (EP) comme le montre le tableau n° 34;

Tableau n° 34 : Fréquence de la résistance acquise en fonction de la nature du prélèvement

Nature du prélèvement	Total testé	Résistance	
		Nb	%
- Tuberc. pulmonaire	858	703	81.9
- Tuberc. extra-pulmon.	57	21	36.8

Le taux de résistance acquise est de 37 % en tuberculose extra-pulmonaire et de 82 % en tuberculose pulmonaire.

La différence se retrouve chaque année, malgré les fluctuations importantes liées au faible nombre de souches testées (tableau n° 35).

Tableau N° 35 : Fréquence annuelle de la résistance en fonction de la nature du prélèvement

Années	Nombre de souches			
	TP		EP	
	Total	Résist.	Total	Résist.
- 1963-1964	116	99	5	2
- 1965	117	99	11	3
- 1966	290	242	18	4
- 1967	335	263	23	8

Dans ce tableau, les pourcentages n'ont pas été calculés parce que le nombre annuel de souches extra-pulmonaires est trop faible. Il oscillerait entre 22.2 % et 40 %, alors que le taux de résistance en tuberculose pulmonaire est stationnaire (de 85 % à 78.8 %).

La résistance acquise est aussi moins grave en tuberculose extra-pulmonaire (tableau n° 36).

La moitié des souches résistantes d'origine extra-pulmonaire résistent à un seul antibiotique.

Tableau N° 36 : Gravité de la résistance acquise en fonction de la nature du prélèvement

Nature du Prélèvement	Total rési.	Taux de résistance à 1 atb	2 atb	3 atb	≥ 4atb
- T.P.	703	12.7	28.2	30.9	28.3
- E.P.	21	57.1	19.1	8.5	14.3

De plus, l'antibiotique auquel les souches résistent le plus, en tuberculose extra-pulmonaire, n'est plus l'INH mais la SM (tableau n° 37)

Tableau N° 37 : Fréquence de la résistance à chaque antibiotique en fonction de la nature du prélèvement

Nature du Prélèvement	Total testé	Taux de résistance à INH	SM	PAS	ETH	CS	VM	KM
- T.P.	858	79.1	69.3	32.9	29.6	13.0	10.4	11.9
- E.P.	57	22.8	26.3	7.0	9.1	4.0	7.7	8.0

Il a été vérifié que le taux de résistance acquise, relativement faible en tuberculose extra-pulmonaire, était bien dû à la nature du prélèvement et non pas à la durée du traitement (tableau N° 38).

Tableau N° 38 : Fréquence de la résistance acquise en fonction de la nature du prélèvement et de la durée du traitement

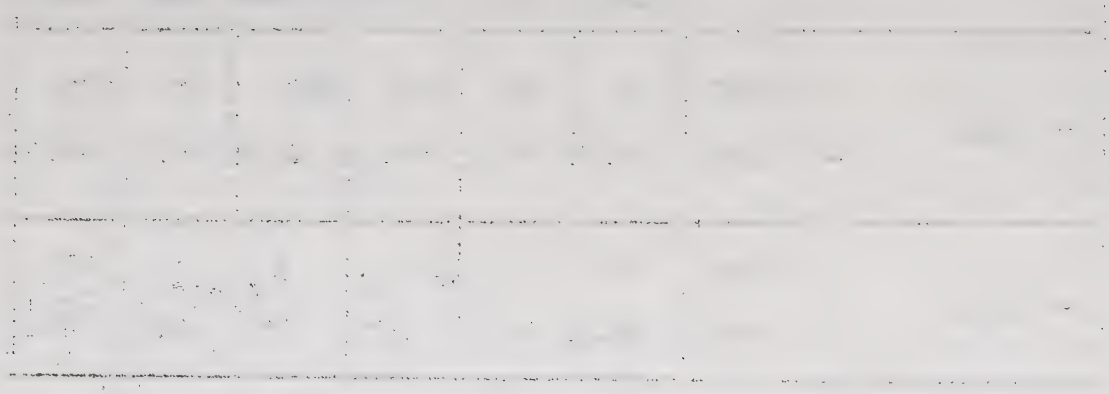
Nature du prélèvement		Durée du traitement (en mois)					
		0/3	3/6	2/12	12/60	+60	Ind
- P.	- Total	76	92	142	287	61	171
	- % rés.	43.4	65.2	89.9	92.7	95.1	85.5
- E.P.	- Total	10	9	3	3	5	27
	- % rst.	20.0	44.4	2*	2*	40.0	33.0

* - Ce nombre est celui des souches résistantes. Il n'a pas été calculé depourcentage , ces nombres étant trop faibles

On voit que le taux de résistance acquise croît avec la durée du traitement en tuberculose pulmonaire, et qu'il est double, à durée de traitement égale, decelui observé en tuberculose extra-pulmonaire.

Ce tableau, par ailleurs, rappelle le tableau N° 28 dressé en fonction de l'âge et de la durée du traitement. Ici comme là-bas, il y a concentration dans la première année du traitement d'une grande proportion d'un groupe donné : là-bas, les malades âgés de moins de 14 ans, ici les malades atteints de tuberculose extra-pulmonaire. Ceci laisse penser que les enfants sont précisément ces malades atteints de tuberculose extra-pulmonaire.

Le tableau n° 39 paraît le confirmer, qui montre chez les enfants une proportion de tuberculose extra-



pulmonaire beaucoup plus grande que celle observée chez les sujets adultes ou d'âge " indéterminé " (tableau n° 39).

Tableau N° 39 : Répartition des malades en fonction de leur âge et de la nature du prélèvement

Age des malades	Total testé	TP		EP	
		Nb	%	Nb	%
- Moins de 14 a.	57	42	73.5	15	26.5
- Plus de 14 ans	707	669	94.6	33	5.4
- Indéterminé	151	147	97.3	4	2.7

Enfin les différences dans les taux de résistance rencontrées déjà à propos du sexe et de l'âge des malades se retrouvent aussi bien en tuberculose pulmonaire qu'en tuberculose extra-pulmonaire.

Tableau N° 40 : Féquence de la résistance acquise en fonction de l'âge, du sexe et de la nature du prélèvement

Nature du Prélèvement	Sexe		Age		
	Hommes	Femmes	moins de 14 a.	+ = 15 ans plus	Ind.
- T.P.	84.4 %	76.8 %	52.4 %	88.7 %	87.1 %
- E.P.	47.2 %	29.4 %	20.0 %	44.7 %	25.0 %

Nous retrouvons en tuberculose pulmonaire un pourcentage de résistance moins élevé chez les femmes : il ne doit pas étonner, car les souches d 'origine pulmonaire sont les plus nombreuses et leur aspect est donc celui de l'ensemble (tableau n° 40).

Mais cette différence se retrouve aussi et d'une façon nette en tuberculose extra-pulmonaire.

De même, en ce qui concerne les groupes d'âge - et quand on exclut celui des " indéterminé " en tuberculose extra-pulmonaire où il y a seulement quatre souches testées dont une résistante - on voit qu'il y a 2 fois moins de souches résistantes en tuberculose extra-pulmonaire qu'en tuberculose pulmonaire et que dans les deux cas les enfants sont moins souvent concernés que les adultes.(tableau n° 40).

La localisation de la tuberculose extra-pulmonaire à un organe où à un autre ne modifie l'aspect de la résistance que dans un cas, celui du rein (tableau n° 41).

Tableau N° 41 : Répartition des souches résistantes d'origine extra-pulmonaire

Tuberculoses extra-pulmonaires	Total Testé	Résistance	
		Nb	%
- Méningée	21	7	33.3
- Pleurale	6	3	50.0
- Ostéo-articulaire	13	2	15.4
- Ganglionnaire	7	1	14.3
- Urinaire	7	5	71.4
- Divers	3	3	100
- TOTAL	57	21	36.8

Le taux de résistance acquise est faible quand il s'agit de tuberculose méningée, ostéo-articulaire ou ganglionnaire. Il est assez élevé dans les tuberculoses pleurales, mais il n'est pas précisé s'il s'agit là de pleurésie sérofibrineuse simple ou, comme dans un cas, de pyothorax. Dans les tuberculoses rénales, le taux de résistance acquise est élevé.

—O—

Paragraphe Troisième

---O---

ASPECT BACTERIOLOGIQUE DE LA RESISTANCE ACQUISE

Nous avons vu jusqu'ici les facteurs déterminant la résistance acquise. Il était intéressant de savoir si une souche, devenue résistante, gardait les mêmes caractères que les souches sauvages ou, au contraire, s'en distinguait.

L'acquisition d'une résistance paraît changer le comportement d'une souche de bacilles tuberculeux.

Nous analyserons cet aspect nouveau d'une manière globale d'abord, détaillée ensuite.

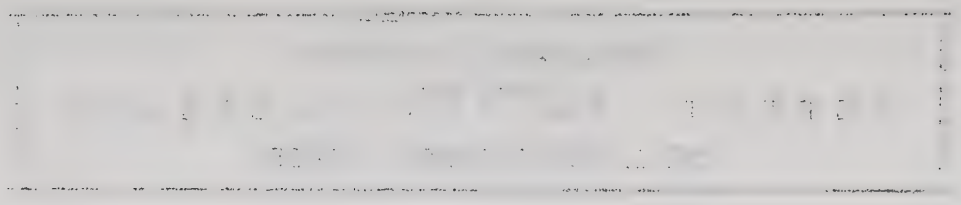
/ 1 / ANALYSE GLOBALE /

a - Examen direct.

Comparées aux souches sensibles, les souches résistentes apparaissent plus souvent positives à l'examen direct, chez les malades déjà traités (tableau N° 42).

Tableau N° 42 : Résultats de l'examen direct de souches sensibles et résistantes

Souches;	Total	% Positif	% Négatif
- Sensibles	145	42.8	57.2
- Résistantes	667	34.2	65.8



Lorsque la souche est résistante, l'examen direct est positif dans 66 % des cas environ ; il l'est dans 57 % des cas quand la souche est sensible.

De plus, le prélèvement est plus riche en BAAR quand la souche est résistante : 42 % des souches résistantes montrent plus de 1 BAAR par champ microscopique, contre 34 % seulement pour les souches sensibles (tableau N° 43). Ceci confirme la fréquence de positivité plus grande quand la souche est résistante.

Tableau N° 43 : Richesse à l'examen direct des souches sensibles et résistantes

Souches	Total postf	Nombre de BAAR par 100 champs	
		1 à 99	± = 100
- Sensibles	83	66.3	33.7
- Résistantes	439	57.6	42.4

b - Culture.

De la même manière, les souches résistantes paraissent discrètement plus riches à la culture que les souches sensibles (tableau n° 44).

Le taux de culture pauvre (moins de 100 colonies par tube) est plus faible quand la souche est résistante (38 % des cas) que quand elle est sensible (48 %).

Tableau N° 44 : Richesse comparée des cultures de souches sensibles et résistantes.

Souches	Nombre de souches	Richesse de la culture exprimée en colonie - tube	
		1 à 99	± 100
- Sensibles	191	48.1	51.9
- Résistantes	724	37.8	62.2

/ 2 / ANALYSE DETAILLEE /

Nous avons pensé que ces différences étaient induites par la résistance elle-même et donc par l'inefficacité du traitement ; en somme, les souches résistantes seraient plus riches à l'examen direct comme en culture parce que leurs bacilles se multiplieraient sans entrave. Cela laisse penser que les souches les plus résistantes seront les plus riches en bacilles. C'est ce que nous avons tenté de vérifier.

Le tableau n° 45 montre que la polyrésistance semble favoriser la fréquence de positivité de l'examen direct.

Tableau N° 45 : Résultat de l'examen direct en fonction de la gravité de la résistance

Examen direct	Souches Sens.	Souches résistantes à 1 atb	2 atb	3 atb	4/5	6/7
- Total examiné	145	187	186	202	160	32
- Négatif	42.8	48.3	34.4	27.7	39.4	9.4
- Positif : 1-99 BAAR	38.0	27.6	37.1	43.1	38.2	46.9
+ de 100	19.2	24.1	28.5	29.2	24.4	43.7

Il y a une différence très nette entre, d'une part, les souches sensibles ou monorésistantes qui sont négatives à l'examen direct dans 48 % des cas, et les souches polyrésistantes, d'autre part, qui sont moins souvent négatives.

En culture, les souches monorésistantes se comportent aussi comme les souches sensibles et, dans un grand nombre de cas, donnent des cultures pauvres (56.5 %) (tableau n° 46)

Tableau N° 46 : Richesse à la culture en fonction de la gravité de la résistance

Nb de colonies p/tube	Sou - ches Sensib	Souches résistantes à 1 atb	2 atb	3 atb	4-5	6-7
- Total	191	101	202	219	169	33
- Moins de 100	48.1	56.5	36.6	34.2	35.5	33.4
- Plus de 100	51.9	43.5	63.4	65.8	64.5	66.6

Dès que la résistance porte sur deux antibiotiques, le taux de culture pauvre diminue (33 à 36 %) : les souches polyrésistantes donnent donc des cultures plus riches.

En conclusion, 2 groupes de souches sont individualisés : d'une part, les souches sensibles et monorésistantes dont l'examen direct est souvent négatif et dont les cultures sont relativement pauvres, d'autre part, les souches polyrésistantes dont l'examen direct est plus souvent positif et la culture plus riche.

La nature du prélèvement intervient aussi dans la fréquence de positivité de l'examen direct comme dans la richesse de la culture. Nous avons déjà montré que la tuberculose extra-pulmonaire était caractérisée par un taux élevé de souches sensibles (tableau n° 34) ou monorésistantes (tableau n° 36).

Elle se caractérise aussi par le faible taux d'examen direct positif, quelle que soit la sensibilité de la souche (tableau n° 47).

Tableau N° 47 : Fréquence de positivité à l'examen direct des souches d'origine pulmonaire et extra-pulmonaire,

Nature du prélèvement	Sensibles		Résistantes	
	Total	% positf	Total	%Positif
- T.P.	129	62.7	659	66.1
- E.P.	16	12.5	8	37.5

Malgré le nombre peu élevé de souches d'origine extra--pulmonaire ayant fait l'objet d'un examen direct (24 souches), on peut voir que la fréquence de positivité y est nettement moins grande.

Nous avons cherché la confirmation de ce fait à la culture (tableau N° 48).

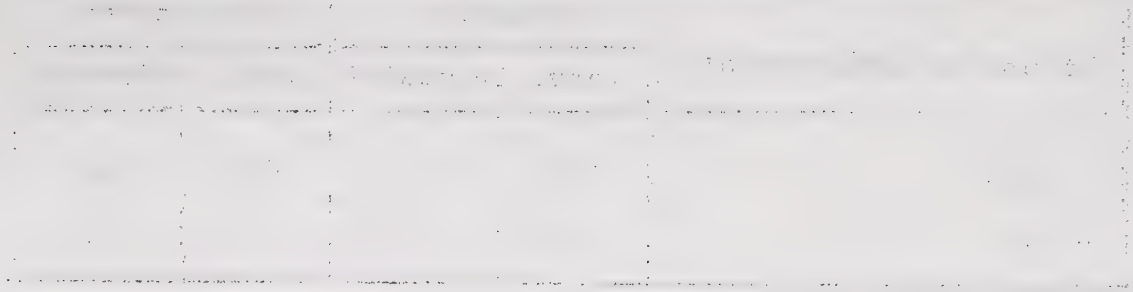


Tableau N° 48 : Richesse en culture des souches d'origine pulmonaire et extra-pulmonaire

Nombre de colonies par tube	T.P.		E.P.	
	%Sens.	% Rés	%Sens.	% Rés.
- Moins de 100	42.5	36.6	72.3	80.9
- Plus de 100	57.5	63.4	27.7	19.1

Les souches d'origine extra-pulmonaire donnent des cultures nettement moins riches, et les souches résistantes y paraissent moins riches que les souches sensibles.

En tuberculose pulmonaire, les résultats sont inversés : la culture est riche dans plus de 60 % des cas, et les souches résistantes plus riches que les souches sensibles.

La résistance à l'INH ou à la SM est réputée donner une physionomie particulière aux souches concernées.

Sur les 561 souches résistantes à l'INH et testées à 0.2 mcg et à 1 mcg, la majorité résiste fortement à ce dernier dosage ; il n'y a qu'un nombre très faible de souches (3.4 %) qui résistent seulement à 0.2 mcg (tableau n° 49).

Tableau N° 50 : Comparaison du niveau de résistance à la SM en résistance acquise et en résistance primaire à Alger et à Paris

Taux de résistance		R.A. -Alger	R.P.-Paris
- 10 mcg	- 10 à 100 %	66.3	57.6
	- 1 à 9 %	9.1	17.1
	- 0.1 à 0.9 %	3.5	4.3
- 4 mcg	- 10 à 100 %	11.6	11.6
	- 1 à 9 %	9.5	9.2

Cette similitude tend à confirmer l'absence de relation entre la streptomycino-résistance et la virulence.

—O—

Chapitre Troisième

---o---

DISCUSSION

CONSEQUENCES EPIDEMIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES

Par sa fréquence et par sa gravité, le phénomène de la résistance acquise du bacille tuberculeux aux antibiotiques a des conséquences non seulement pour le malade-porteur, mais aussi pour la collectivité. Continuant à excréter des bacilles, le malade entretient en effet une source d'infection particulièrement grave : ce sont les conséquences épidémiologiques de la résistance acquise, que nous analyserons en premier. De plus ,leurs bacilles étant résistants, ces malades sont difficiles à guérir : ce sont les conséquences thérapeutiques, que nous analyserons ensuite, avant d'exposer notre conduite à tenir devant un malade déjà traité.

1/ CONSEQUENCES EPIDEMIOLOGIQUES

Dans une collectivité, une proportion importante de porteurs de bacilles résistants a des conséquences épidémiologiques particulièrement graves.

En Algérie comme dans de nombreux pays, le contrôle de la maladie tuberculeuse est insuffisant et les drogues antituberculeuses peuvent être prescrites et distribuées anarchiquement, en dehors des organismes de lutte antituberculeuse. Dès lors, chaque année, un certain nombre de malades, dépistés puis mal traités, sélectionnent des bacilles résistants : ils maintiennent le taux de résistance acquise à un niveau élevé et augmentent d'autant la prévalence tuberculeuse.

Le taux élevé de résistance acquise favorise la contamination de sujets neufs par des bacilles résistants. Il existera chaque année, parmi les nouveaux cas de

tuberculose, un certain nombre de malades porteurs de bacilles résistants d'emblée. Cette fraction de malades présentant une résistance primaire, constitue, rapportée à l'ensemble des nouveaux cas diagnostiqués pendant une période donnée, le taux de résistance primaire dans une collectivité : c'est la conséquence directe de la résistance acquise sur l'incidence tuberculeuse.

Il y a un rapport entre les taux de résistance acquise et primaire et l'on a pu dire que le taux de résistance était inversement proportionnel à la qualité de la lutte antituberculeuse dans la collectivité. Nous étudierons, en fonction de nos résultats et des enquêtes complémentaires que nous avons menées, les conséquences de la résistance acquise sur la prévalence d'abord, sur l'incidence tuberculeuse ensuite.

a - CONSEQUENCES DE LA RESISTANCE ACQUISE SUR LA PREVALENCE TUBERCULEUSE.

Nous avons tenté d'évaluer l'importance de la résistance acquise dans le réservoir de germes de la maladie tuberculeuse à Alger. La tuberculose n'étant pas une maladie de déclaration obligatoire, il n'est pas possible de mesurer directement le volume de ce réservoir de germes.

On peut cependant l'évaluer indirectement. En effet, diverses enquêtes tuberculiniques, réalisées entre 1964 et 1968, ont montré combien était intense, à Alger, la transmission du bacille tuberculeux à des sujets neufs. Le taux d 'infection annuel ou incidence tuberculinique se situe, chez les sujets de trois à vingt ans et selon les

quartiers d'Alger entre 3.5 et 3.7 % (25). Autrement dit, dans l'agglomération algéroise, chaque année 20 000 sujets neufs environ font une primo-infection tuberculeuse. Les mêmes enquêtes permettent d'évaluer à 7 000 environ le nombre de tuberculeux actifs dans la même agglomération (0.7 %).

Une partie seulement de ces malades est connue des services de santé publique. En effet, une enquête épidémiologique fondée sur la déclaration obligatoire pendant½ le deuxième semestre 1966, de tous les cas de tuberculose connus dans les hôpitaux, cliniques, dispensaires antituberculeux et polyvalents, a permis à M. KOUIDRI et L. MOKHTARI d'évaluer à 1 800 le nombre de malades tuberculeux connus. Les deux tiers du réservoir de germes échappent donc aux services de santé publique.

Dans ce groupe de malades connus, un grand nombre avaient déjà été traités avantjde s'adresser au service spécialisé. Le taux de malades déjà traités était de 62 % chez les malades bacillifères (21)(28)(29). Il est confirmé par des sondages successifs dans les deux centres principaux de traitement antituberculeux (tableau n° 51).

Tableau N° 51 : Proportion de malades déjà traités avant leur admission à l'hôpital

Années	Hôpital ISSAAD H.	Pavillon LAENNEC
- 1964	Plus de 75 %	50 %
- 1966	/ 70 %	30 %
- 1968	50 %	30 %

Il y aurait donc à Alger 1 800 tuberculeux connus des services de santé publique. Parmi eux, 1 000 environ on été traités auparavant : il est permis de penser que 800 d'entre eux sont porteurs de germes résistants et il est facile dès lors d'évaluer le nombre total de malades porteurs de bacilles résistants à Alger : il serait de 2 400 environ.

Ce nombre serait étonnant s'il n'était pas confirmé par le taux de résistance primaire.

b - CONSEQUENCES DE LA RESISTANCE ACQUISE SUR L INCIDENCE TOBERCULEUSE.

Le nombre élevé de malades porteurs de bacilles résistants n'est certainement pas le résultat d'un concours malheureux de circonstances, car il a une répercussion directe sur le taux de la résistance primaire. Le rapport entre les deux est semblable à celui qu'on retrouve dans d'autres pays (07),(27)(33).

Les deux types de résistance dépendent donc l'un dé l'autre. Leurs relations méritent qu'on les commente.

Il faut d'abord préciser que la résistance primaire observée à Alger est bien une résistance primaire, c'est-à-dire observée chez des malades jamais traités auparavant mais contaminés par des bacilles résistants. En effet, il n'existe, parmi les souches sauvages, que des souches sensibles aux antibiotiques. Il n'a jamais été rencontré ni de souche de faible virulence, comme dans le sud

de l'Inde, ni de souches ayant une résistance naturelle. Il ne s'agit pas enfin de résistance acquise camouflée : comme l'ont bien montré GROSSET et BENHASSINE (18), le taux de résistance primaire est le même, chez le tuberculeux pulmonaire, qu'il soit porteur de lésions excavées ou non excavées. S'il y avait eu un traitement antérieur, les lésions excavées, richement bacillifères, auraient permis la sélection d'un plus grand nombre de bacilles résistants.

Il s'agit donc bien d'une résistance primaire. Le tableau n° 52 montre cependant de nombreuses différences entre résistance acquise et résistance primaire à Alger.

La résistance primaire est moins fréquente que la résistance acquise parce que le tuberculeux infecte surtout au début de sa maladie. Dès que celle-ci est découverte, le taux de dissémination diminue rapidement grâce à la chimiothérapie (05)(14)(31). D'autre part, le pouvoir pathogène des souches résistantes est moins élevé que celui des souches sensibles, comme l'ont démontré expérimentalement RILEY et O.GRADY (34).

Les antibiotiques concernés en résistance acquise et en résistance primaire ne sont pas les mêmes. La résistance primaire, qui est une monorésistance, intéresse surtout l'INH ou la SM. La résistance acquise est une polyrésistance intéressant certes l'INH et la SM avec d'autres antibiotiques mais surtout l'INH, en premier lieu, la résistance à la SM seule ne s'observant que dans 4 % des cas. Ces différences font penser que les bacilles résistants à plusieurs antibiotiques ne peuvent plus infecter ou bien que, après avoir infecté ils perdent chez le nouvel hôte leur résistance aux antibiotiques autres que l'INH ou la SM. A ce propos, rappelons les expériences qui consistent à infecter

Tableau n° 52 : Répartition des types de résistance en résistance acquise et en résistance primaire, à Alger

Types de résistance	Rés. acquise		Rés.primaire	
	Nb	%	Nb	%
- 1 ANTIBIOTIQUE	101	13.9	67	50.7
- INH	72	9.9	36	27.2
- SM	28	3.8	30	22.7
- PAS	1	0.2	1	0.8
- 2 ANTIBIOTIQUES	202	27.9	43	32.5
- INH+SM	178	24.5	38	28.8
- Autres	24	3.4	5	3.7
- 3 ANTIBIOTIQUES	219	30.2	18	13.6
- INH+SM+PAS	107	14.7	11	8.3
- INH+SM+ETH	72	9.9	6	4.5
- Autres	40	5.6	1	0.8
- 4 ANTIBIOTIQUES	125	17.2	4	3.0
- INH+SM+PAS+ETH	67	9.2	4	3.0
- Autres	58	8.0	0	-
- 5, 6 ET 7 ANTIBIOTIQUES	77	10.6	0	-
Total	724	-	132	-

des animaux de laboratoire par des souches soit très résistantes-avirulentes, soit non pathogènes (MEISSNER et SCHMIDT). Dans les deux cas, des processus immunitaires parviennent à bloquer la multiplication des bactéries résistantes ou non pathogènes. Celles-ci ont cependant eu le temps de se multiplier suffisamment pour qu'il naisse quelques germes sensibles-virulents ouypathogènes, qui se développeront alors sans aucun frein.

La prédominance de la résistance à un antibiotique (INH ou SM), puis à l'association INH+SM, qui résume pratiquement toute la résistance primaire est assez étonnante quand on la compare aux différents types de résistance en résistance acquise. On ne peut s'empêcher d'établir en conclusion une sorte de hiérarchie dans l'aptitude des souches de bacilles tuberculeux à la contamination phtisiogène et qui serait la suivante :

1 - les souches totalement sensibles, de virulence normale ;
2 - les souches résistantes à SM seule, de virulence normale ;
3 - les souches résistantes à INH seul ou INH + SM, de virulence diminuée ;
4 - les souches résistantes à INH et à un antibiotique autre que la streptomycine : elles seraient les moins virulentes de toutes.

Cette hiérarchie peut paraître une simple vue de l'esprit : nous pensons toutefois qu'il n'en est rien et qu'il est difficile d'imaginer une hypothèse plus vraisemblable pour expliquer que parmi le grand nombre de souches polyrésistantes, seules ou presque seules les souches résistantes à la strep-

tomycine seule, à l'INH seul ou à INH+SM soient contaminents, puisque les seules à être retrouvées en résistance primaire.

Le taux élevé de résistance primaire, reflet fidèle et conséquence directe de la résistance acquise, constitue sur le plan épidémiologique une véritable catastrophe.: il est cause d'échec du traitement dans 10 % des cas à Alger. La résistance primaire souvent ignorée, devient à son tour, cause d'une aggravation de la maladie : une résistance acquise apparaît rapidement chez les malades soumis en fait à une monothérapie lorsque la résistance primaire porte sur deux drogues. Et c'est ainsi que la résistance primaire entraîne à son tour une résistance acquise.

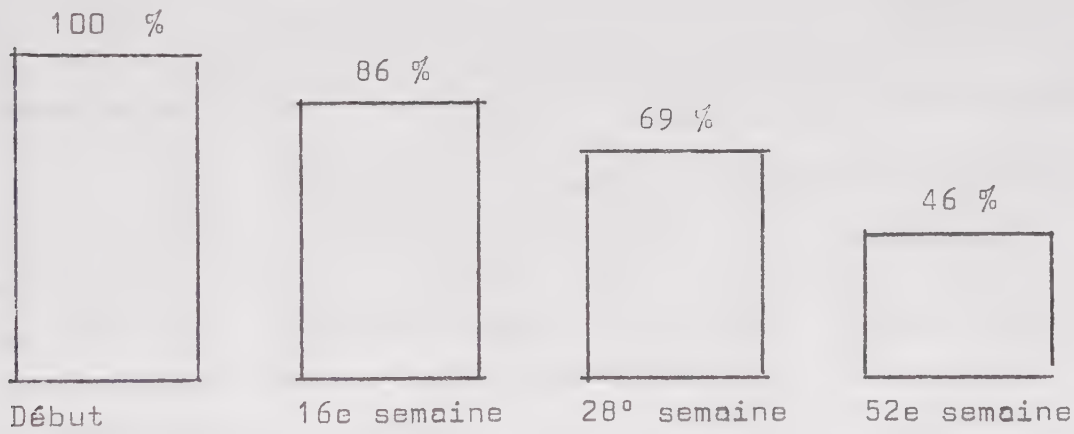
2 CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

La résistance acquise est à l'origine de difficultés thérapeutiques qui n'ont été surmontées ni sur le plan individuel ni sur le plan collectif.

Sur le plan individuel, on sait que théoriquement, la constatation d'une résistance acquise, pour grave qu'elle soit, n'entraine pas obligatoirement un résultat fâcheux : l'utilisation judicieuse des antibiotiques de relais permet, lorsqu'elle est prolongée au moins pendant douze mois, d'obtenir un succès dans plus de 90 % des cas. ((12) (24).

En pratique, on est loin d'obtenir de pareils résultats parce qu'il est exceptionnel que tous les malades porteurs d'une résistance acquise puissent suivre pendant dou-

ze mois, la chimiothérapie de relais prescrite. C'est ainsi que dans la 2° Enquête de chimiothérapie de l'U.I.C.T., rapportée par J.R. BIGNALL à Amsterdam (02), la moitié des malades soumis au régime de relais prévu par l'enquête ont achevé douze mois de traitement. Il s'agissait, rappelons-le, de chercher le régime de relais le plus efficace chez des malades présentant une résistance acquise à INH+SM ou à INH+SM+PAS ; trois régimes de relais avaient été prévus, comportant diverses modalités d'association entre CS, ETH et PZA. De plus, chaque série comprenait deux sous-groupes comportant ou non l'INH. Les résultats rapportés ont été les suivants : sur 393 malades admis à l'enquête, 42 % ont été exclus pour des raisons diverses ; parmi les 227 cas restants, 54 % ont abandonné le traitement (réaction d'intolérance ou de toxicité aux drogues de relais). Les autres résultats sont figurés ci-dessous



Une enquête personnelle nous a permis de prouver la difficulté extrême de mener à son terme une chimiothérapie de relais (03)(10).

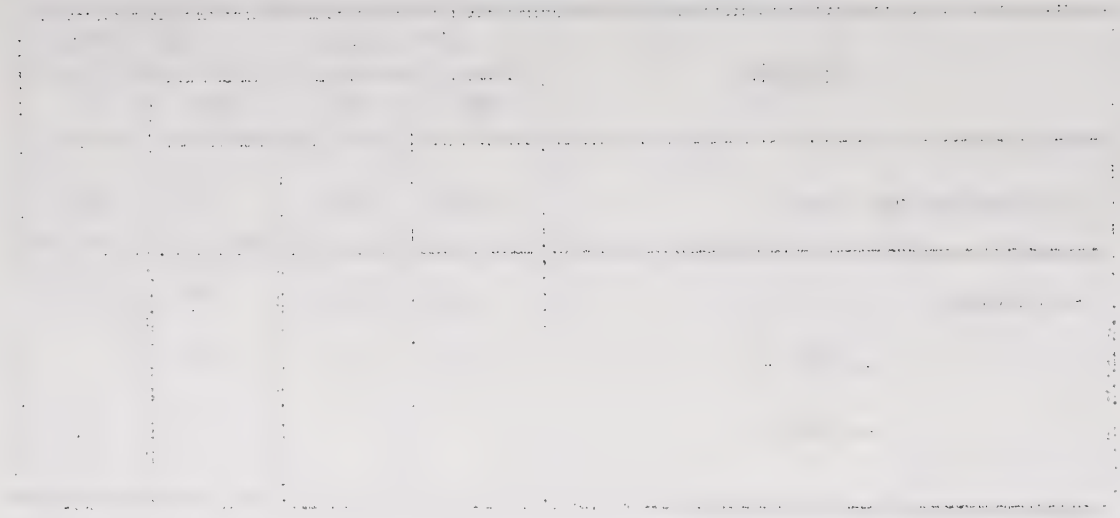
Nous avons d'abord étudié le devenir de 179 malades hospitalisés entre 1963 et 1966 à la Clinique de Pneumo-Phtisiologie (tableau n° 53)

=

Tableau N° 53 : Devenir de 179 malades porteurs de bacilles résistants dépistés à Alger de 1963 à 1966

Malades	6° mois		12° mois	
	Nb	%	Nb	%
- Perdus de vue	141	78.6	147	82.1
- Revus	38	21.4	32	17.9
- BK +	10		24	
- BK 0			8	4.4

Entre 1963 et 196 , la consultation externe de la Clinique de Pneumo-Phtisiologie ne fonctionnait pas encore de manière satisfaisante et, en pratique, les malades recevaient une chimiothérapie de relais surtout pendant leur hospitalisation. Les résultats de l'enquête sont représentés dans le tableau n° 53.: la majorité des malades (78.5 %) sont perdus de vue dès le sixième mois et, parmi les 38 malades qui restent, 10 émettent encore des bacilles. Au 12° mois, 32 malades seulement, soit 18 %, sont revus 24 d'entre eux émettent toujours des bacilles et 15 ont vu leur résistance aggravée. Seuls les 8 malades ne crachant



plus de bacilles sont considérés guéris : ils représentent 4.4 % des 179 malades.

Ce taux de succès, dérisoire, fut rattaché à la mauvaise organisation du traitement ambulatoire et à l'absence de drogues antibacillaires de relais dans les dispensaires. Il laisse penser que le test de résistance fait en début de traitement a été considéré comme une fin en soi, et non comme un guide du traitement.

Une deuxième enquête a porté sur le devenir de 30 malades porteurs de bacilles résistants et qui avaient été hospitalisés entre Mai 1966 et Mai 1967 à la Clinique de Pneumo-Phtisiologie pendant un temps variable. Ils ont été ensuite confiés aux D.A.T., rattachés à la Clinique et disposant à titre exceptionnel de drogues de relais. Il s'agissait donc de malades bénéficiant de conditions extrêmement favorables dans la situation actuelle des établissement de lutte antituberculeuse. Bien que cette série soit plus réduite que la précédente, il apparaît nettement que le nombre de malades revus au douzième mois est aussi faible (tableau n° 54)

Tableau N° 54 : Devenir à 12 mois de 30 malades porteurs de bacilles résistants

Malades	6 mois		12 mois		Plus de 12 m.	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%
- Perdus devue	14	46.6	21	69.9	23	76.7
- Revus	16	53.4	9	30.1	7	23.3
- BK +	3		1		1	
- BK O					6	20.0

Ce qui change, par contre, c'est le taux de succès puisque parmi les 7 malades revus après 12 mois, 6 sont guéris. Ceci prouve l'efficacité de la chimiothérapie quand elle est effectivement administrée.

Nos deux enquêtes,nous ont permis de préciser la gravité de la résistance acquise : quelle qu'en soit la raison, 20 % seulement des malades ont tiré bénéfice d'une chimiothérapie de relais.

De tels résultats ont nécessairement des conséquences sur les décisions à prendre et l'organisation de la lutte antituberculeuse.

En effet, comment peut -on vaincre l'obstacle majeur que réprésente la résistance acquise aux antibiotiques? Deux types d'attitudes thérapeutiques sont possibles.

Une première attitude consisterait à vouloir traiter tous les cas de résistance acquise, soit à l'hôpital, soit dans les dispensaires. Cette solution n'est pas praticable : pour négativer les malades présentant une résistance acquise, il faudrait les hospitaliser 12 mois, ce qui conduirait à fermer la porte des hôpitaux aux nouveaux cas. Traiter les malades en dispensaire supposerait l'administration ambulatoire des drogues de relais, dangereuses et coûteuses. Cette attitude serait impraticable pour des raisons financières et, de plus, imprudente, lorsque on sait que des drogues aussi puissantes que l'INH et la SM ne sont bien souvent ni prescrites, ni administrées de façon convenables.

Les solutions qui découlent d'une telle attitude thérapeutique, défensive, sont de plus vouées à un résultat très relatif. Adopter cette attitude défensive reviendrait à admettre que le taux élevé de résistance acquise

est un phénomène naturel et inéluctable, qu'il est inévitable de créer chaque année, par un traitement mal conduit, un plus grand nombre de bacilles résistants tout en sachant que nous n'avons pas les moyens de les combattre.

C'est pourquoi nos préférences vont à une attitude offensive.

Puisqu'il est pratiquement impossible de stériliser la partie du réservoir de germes constituée par les germes résistants, le premier impératif est de l'empêcher de s'accroître. Il faut donc commencer par le commencement et tout faire pour prévenir la résistance acquise. La priorité absolue sera donnée alors aux nouveaux cas jamais traités, qui sont hospitalisés en priorité et jusqu'à négativation des crachats puis pris en charge par un dispensaire qui contrôle effectivement le traitement jusqu'au 18° mois et qui ne " relache " les malades que lorsqu'il s'est assuré que la négativation bactériologique est durable. Une telle attitude permet, grâce à une surveillance bactériologique mensuelle, de dépister précocément une résistance primaire.

C'est à ces cas de résistance, découverts au cours de la première année de traitement, que doivent être réservés les antibiotiques de relais.

Seule cette attitude permettrait de tarir la source de la résistance acquise à Alger.

Lorsque tout aura été mis en oeuvre pour atteindre ce premier objectif, il serait possible d'étudier les solutions proprement thérapeutiques de la résistance acquise. Dans ce cadre, deux voix peuvent être explorées.

Une première voie consisterait à utiliser les drogues de relais en régime intermittent, ce qui faciliterait le contrôle du traitement ambulatoire et réduirait la fréquence des réactions d'intolérance. Malgré les résultats expérimentaux discordants (15), certains résultats cliniques encourageants ont été obtenus au Maroc. CHICOU (11)(12) a rapporté les résultats extrêmement favorables obtenus sur une série de 57 malades présentant une résistance acquise à INH et SM. Ces malades ont reçu pendant un mois ETH+CS+PZA tous les jours, puis, jusqu'au douzième mois, les mêmes médicaments associés, aux mêmes doses, trois fois par semaine. La culture était négative au sixième mois dans 80 % des cas, au 8ème mois dans 85 % des cas et, au douzième mois, dans 92 % des cas. Ces résultats sont semblables à ceux rapportés par EL FASSI, LAHLOU et IVANOVIC (13) : sur 182 malades présentant une résistance acquise à INH et SM au moins, la négativation des crachats est obtenue dans 73 % des cas au deuxième mois, dans 91 % des cas au douzième mois ; il faut noter que dans cette deuxième enquête, il s'agit de négativation des crachats à l'examen direct.

Ces résultats intéressants, s'ils se confirmaient, apporteraient une solution valable à ceux des malades qui peuvent bénéficier de trois drogues de relais, soit au mieux la moitié des malades présentant une résistance acquise à Alger.

Une deuxième voie serait offerte par l'apparition de drogues antituberculeuses nouvelles, efficaces et peu toxiques : l'Ethambutol (16)(17)(36), la Capréomycine (04)(35) et surtout la Rifampicine (20). Il faut surtout évi-

ter, dans l'introduction de ces drogues sur le marché, de refaire les erreurs commises lors de l'avènement de la cyclocérine puis de l'éthionamide. Les nouvelles drogues devraient être introduites par groupes de deux au moins et uniquement dans les pays où leur distribution est soumise à un contrôle constant par les structures de lutte antituberculeuse. C'est à ce prix seulement qu'on pourra éviter une aggravation de la résistance acquise là où on attendait son éradication. C'est pourquoi, dans l'état actuel de la législation, l'introduction de drogues nouvelles nous paraît devoir être formellement prohibée en Algérie.

—o—

C O N C L U S I O N

Le but de ce travail est d'évaluer l'importance de la résistance acquise du bacille tuberculeux aux antibiotiques dans la région d'Alger et d'en analyser les conséquences épidémiologiques et thérapeutiques.

Notre étude a porté sur 915 souches de Mycobacterium tuberculosis isolés chez des malades ayant reçu pendant quinze jours au moins un traitement antituberculeux ; dans la moitié des cas, ce traitement a duré plus de douze mois.

La résistance acquise s'observe dans près de 80 % des cas. Elle porte, dans 75 % des cas, sur l'isoniazide et, dans 67 % des cas, sur la streptomycine, les deux antibiotiques de base de la chimiothérapie antituberculeuse. Dans les deux tiers des cas, la résistance touche au moins deux antibiotiques et, dans près de la moitié des cas, trois antibiotiques au moins.

La résistance acquise est le propre des tuberculoses richement bacillifères : elle s'observe dans 81.9 % des cas de tuberculose pulmonaire et dans 36.8 % des cas de tuberculose extra-pulmonaire.

Elle est d'autant plus fréquente et concerne d'autant plus d'antibioti-ques que le traitement antérieur a duré plus longtemps. Le sixième mois de traitement semble être le mois-charnière : avant le sixième mois, la résistance acquise ne s'observe que dans cinquante pour cent des cas et ne porte, en général, que sur un ou deux antibiotiques seulement : au-delà du sixième mois, elle s'observe dans près de quatre-vingt-dix pour cent des cas et porte deux, trois et

quatre antibiotiques.

On peut extrapoler ces résultats à l'ensemble de la population tuberculeuse du Grand Alger : il y aurait 2 400 porteurs de bacilles résistants sur un total de 7 000 tuberculeux.

Ce nombre important explique le taux élevé de résistance primaire observé à Alger. Toutefois, les deux types de résistance ne sont pas identiques : la résistance acquise est une polyrésistance, dans laquelle l'isoniazide est en cause dans 96 % des cas ; la résistance primaire est plus souvent une monorésistance, dans laquelle l'isoniazide n'est en cause que dans 70 % des cas. Il est donc vraisemblable que le pouvoir infectant des souches résistantes acquises est, de par leur résistance à l'INH, considérablement diminué ; ce qui est la seule conséquence non défavorable de la résistance acquise.

Il est illusoire de vouloir à tout prix stériliser la partie du réservoir de germes que constituent les bacilles résistants.

Par contre, on peut et on doit l'empêcher de s'accroître. Pour cela, il faut accorder la priorité absolue au diagnostic et au traitement des nouveaux cas de tuberculose.

Une fois tarie la source de la résistance acquise, il sera alors possible de proposer aux malades porteurs de bacilles résistants, une chimiothérapie de relais, sur un rythme intermittent.

Cette solution est la seule raisonnable dans

l'état actuel des structures de lutte antituberculeuse en Algérie. Il faut se garder soigneusement de croire que l'introduction d'une nouvelle drogue antituberculeuse, fut-elle une drogue-miracle, pourrait résoudre à elle seule tous les problèmes.

B I B L I O G R A P H I E

01 - Acquired drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis in Great Britain. A national survey 1960-1961.
A report from the research Committee of the B.T.A.
Tubercle Vol. 44 n° 1 March 1963

02 - BIGNALL J.R.
Résultats de la deuxième enquête de chimiothérapie de l'UICT (Rapport clinique)
19e Conférence Internationale de la Tuberculose, Amsterdam 1967.

03 - BOULAHBAL M.
Le devenir des malades porteurs de bacilles résistants.
Soc. Alg. de Pn. Pht. Alger, Mars 1968.

04 - BRAUN P.H.
Résults of clinical treat with capreomycin in 31 cases of fresh open lung tuberculosis.
Proceedings of a Symposium on capreomycin, p. 43 Eli Lilly and Co, LONDON.

05 - CANETTI G.
Tuberculose et chimiothérapie/ Les modifications anatomiques et bactériologiques au niveau des lésions tuberculeuses sous l'influence des antibiotiques et de la chimiothérapie/
Bull. Un. Int. Tub., Juill.-Oct. 1964

06 - CANETTI G., GROSSET J., CETRANGOLO A.
Une simplification technique de la méthode des proportions pour tests de sensibilité du bacille tuberculeux : l'emploi d'une anse de platine.
Arch. Institut Pasteur d'Algérie - 1964, 42, 14

07 - CANETTI G., KREIS B., THIBIER R., GROSSET J. et GLUSZYK J.
Fréquence et caractères de la résistance primaire dans 2 144 cas de tuberculose pulmon. encore traités, provenant de diverses régions de France.
Rev. Tuberc. et Pneumol. (PARIS) 1964, 28, n° 11

08 - CANETTI G., RIST N., GROSSET J.
Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions.
Rev. Tub. Pn. 1963, 27, 217

09 - CHAULET P., BOULAHBAL M. et GROSSET J.
La résistance acquise du bacille tuberculeux dans la région d'Alger de 1963 à 1967.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1968 (sous presse)

10 - CHAULET P., LARBAOUI et coll.
Le devenir de 235 tuberculeux hospitalisés à Alger en 1966.
IV^{es} Journées Médicales Maghrébines 1968 (à paraître dans le Journal de la Médecine du Maroc).

11 - CHICOU F.
Traitement ambulatoire des malades résistants à SM et INH par des antibiotiques de relais administrés selon un rythme intermittent (ETH + PZA + CS)
XIX° Conf. Internat. de Tuberc., Amsterdam 1967

12 - CHICOU J., HETRICK G., LE HIR M., MERCIER A., MUNOZ J., IRUNBERRY J., NEEL R., RIST N. et VINCENT J.
Essai de traitement chimiothérapique de 103 tuberculeux pulmonaires, résistants à 1 ou plusieurs antibiotiques, dans un pays à forte endémie tuberculeuse.
Rev. Tuberc. et Pneumol. (PARIS), 1962

13 - EL FASSI M., LAHLOU M. et IVANOVIC M.
Essai de traitement essentiellement ambulatoire et intermittent chez des tuberculeux pulmonaires porteurs de bacilles pharmacorésistants.
Journées Maghrébines, Casablanca, 1968

14 - Emergence of bacterial resistance in pulmonary tuberculosis under treatment isoniazid, streptomycin plus PAS, and streptomycin plus isoniazid.
M.R.C. : Isoniazid trial, report n° 4 from the Lancet, August 1963

15 - EULE H. et WERNER E.
A propos d'un traitement intermittent avec INH et ETH. Expérience in vitro.
XIX^e Conf. Intern. Tuberc., Amsterdam, 1967.

16 - Terebee s;h;, DOSTER B.E.,et MURRAY F.J.
Ethambutol : A substitute for para-aminosalycilic acid in regimens for pulmonary tuberculosis.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 135, 910

17 - GERMAIN J., BARRAU L.L. ET MERKLEN P.
Contribution à l'étude de l'éthambutol en station sanatoriale (étude de 120 cas).
Rev. Tuberc. et Pneumol (PARIS), 1968, 32, n° 1, 106

18 - GROSSET J. ET BENHASSINE M.
La résistance primaire du bacille tuberculeux aux antibiotiques dans les hôpitaux d'Alger (années 1964 à 1966).
Rev. Tuberc. et Pneumol. 1967, 31, 4, 475-490

19 - GROSSET J., CHAULET P., LARBAOUI D., HADJADJ G., DRIF M. ET LEVI-VALENSI P.
Fréquence et conséquences de la résistance du bacille de Koch aux antibiotiques. Enquête sur la région algéroise.
Journ. Méd. Maroc, 1965, 1, 51-58.

20 - GRUMBACH F. ET RIST N.
Activité antituberculeuse de la rifampicine, dérivée de la rifamycine SV
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1967, 6, 749-761

21 - HADJADJ G., PETIT M., MOKHTARI L., WINTIENS E., SOUFI, KLOUCHE M., ISSAAD.
Réflexions sur les cas de résistance du bacille tuberculeux aux antibiotiques observés à l'hôpital des Béni-Messous.
Bull. I.N.S.P. Alger, 1965, 3, 38-39

22 - HINSHAW H.C. AND FELDMANNW.H.
Streptomycin in treatment of Clinical Tuberculosis. A préliminary report.
Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 1945, 20, 313-318.

23 - JANCIK E.
Effets des agents antibacillaires dits secondaires sur la tuberculose pulmonaire.
Adv. Tub. Res., Karger 1964, 122-198.

24 - JANCIK E., ZELENKA M. TOUSEK J. AND MAKOVA M.
Chemotherapy for patients with cultures resistant to streptomycin, isoniazid and PAS.
Tubercl., London,1963, 544, 443

25 - KOUIDRI M.
La tuberculose dans le grand Alger. Rôle du dispensaire anti-tuberculeux.
Thèse, Alger, 1968

26 - KREISS B.
Résistance et survivance du bacille tuberculeux aux médications antibacillaires.
Masson et Cie, Paris, 1966;

27 - MARION L., RAYNAUD DE LAGE ET ET BREANT Y.
Etat actuel des résistances bactériennes à l'entrée en sanatorium, notamment aux antibiotiques de relais.
Rev. Tuberc. et Pneumol 1966, 30, 1, 140-158.

28, - MERAD BOUDIA K.
La résistance primaire à Alger
Thèse, Alger, 1968.

29 - OUSSEDIK N. . coll.
Le rôle de l'hôpital Issaad Hassani (Béni-Messous) dans la lutte antituberculeuse en Algérie.
Soc.,Alg. de Pn, Pht., Alger, Mars 1968

30 - Bureau de la Tuberculose et Société Algérienne de Pneumo-Phtisiologie
Place et efficacité du dispensaire antituberculeux dans la lutte antituberculeuse en Algérie.
Soc. Alg. de Pn. Pht., Oran, 17 juin 1967

31 - PATIALA J., AHO K. ET BRANDER E.
Etude de la propagation du bacille tuberculeux résistant.
XIX° Conf. Intern. Tuberc., Amsterdam 1967

32 - POPPE DE FIGUEIREDO F.
Les données de l'anamnèse et le schéma de la négativation des crachats, instruments efficaces dans le traitement de cas nouveaux de tuberculose pulmonaire.
XIX° Conf. Intern. Tuberc., Amsterdam 1967

33 - Procès-verbal sur le Symposium International sur le traitement des tuberculeux pulmonaires présentant des bacilles résistants aux trois antibiotiques majeurs (Président : JANCIK).
Bull. Un. Int. Tuberc., Vol. XXXI, 1, Juillet 1961, 6-7.

34 - RILEY R.L. ET O'GRADY F.
Expérimental Airborn tuberculosis
Adv. Tuberc. Res., 12, 150-190

35 - RIST N. et GRUMBACH F.
Antituberculosis activity of capreomycin in vitro and in mice and cross resistance against capreomycin, viomycin and kanamycin in vitro and clinical studies.
Proceedings of a Symposium on capreomycin, p. 19 Eli Lilly and Co, London, 36

36 - SCHMIDT L.H.
Studies in the antituberculous activity of Ethambutol in monkeys.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 135-747

37 - YOUMANS G.P., WILLISTON E.H., FELDMAN W.H. AND HINSHAW H.C.
Increase in resistance of tubercl bacilli to Streptomycin ; preliminary report.
Proc. Staff Meat Mayo Clin., 1946, 21, 126-127.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION..... 1

HISTORIQUE..... 4

CHAPITRE I - MATERIEL ET METHODES..... 8

CHAPITRE II - RESULTATS..... 23

- Résiltats globaux..... 24

Résultats analytiques..... 28

Aspect bactériologique..... 52

CHAPITRE III - DISCUSSION..... 60

CONCLUSION..... 76

BIBLIOGRAPHIE.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION..... 1

HISTORIQUE..... 4

CHAPITRE I - MATERIEL ET METHODES..... 8

CHAPITRE II - RESULTATS..... 23

Résultats globaux..... 24

Résultats analytiques..... 28

Aspect bactériologique..... 52

CHAPITRE III - DISCUSSION..... 60

CONCLUSION..... 76

BIBLIOGRAPHIE.....